《现代化学基础丛书》编委会

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

现代化学基础丛书　5

糖　化　学

孔繁祚　编著

科　学　出　版　社

北　京

内 容 简 介

本书内容包括糖化学的基础知识、基本反应和机理，以及糖化学领域的最新研究进展。全书共分七章，首先阐述糖的基本概念、糖之间的关系、糖的形状及溶液性质、糖端基异头碳的性质及反应，并详细地介绍了糖基酯、糖基卤代物、糖的氧苷(包括缩水内醚糖)、氮苷、硫苷、碳苷等。然后，主要介绍除端基异头碳外的其他碳原子的性质和反应，包括脱氧糖、不饱和糖、多羰基糖、支链糖等；讲述糖的羟基的性质及反应、保护和脱保护；谈及寡糖合成的进展；论述以糖为原料或辅剂的不对称合成。最后介绍自然界中存在的单糖、寡糖、多糖。

本书可作为相关专业的大学生和研究生的教材，也可供糖化学、糖生物学领域的科研及教学人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

糖化学/孔繁祚编著．—北京：科学出版社，2005

(现代化学基础丛书 5/朱清时主编)

ISBN 7-03-015605-6

Ⅰ．糖…　Ⅱ．孔…　Ⅲ．糖-有机化学　Ⅳ．Q53

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 051924 号

责任编辑：周巧龙　黄　海　吴伶伶 / 责任校对：刘小梅

责任印制：钱玉芬 / 封面设计：王　浩

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码：100717

http://www.sciencep.com

中国科学院印刷厂 印刷

科学出版社发行　各地新华书店经销

*

2005 年 8 月第　一　版　　开本：B5(720×1000)

2005 年 8 月第一次印刷　　印张：43 1/2

印数：1—2 500　　字数：832 000

定价：80.00 元

(如有印装质量问题，我社负责调换〈环伟〉)

《现代化学基础丛书》序

如果把牛顿发表“自然哲学的数学原理”的1687年作为近代科学的诞生日，仅300多年中，知识以正反馈效应快速增长：知识产生更多的知识，力量导致更大的力量。特别是20世纪的科学技术对自然界的改造特别强劲，发展的速度空前迅速。

在科学技术的各个领域中，化学与人类的日常生活关系最为密切，对人类社会的发展产生的影响也特别巨大。从合成DDT开始的化学农药和从合成氨开始的化学肥料，把农业生产推到了前所未有的高度，以致人们把20世纪称为“化学农业时代”。不断发明出的种类繁多的化学材料极大地改善了人类的生活，使材料科学成为了20世纪的一个主流科技领域。化学家们对在分子层次上的物质结构和“态-态化学”、单分子化学等基元化学过程的认识也随着可利用的技术工具的迅速增多而快速深入。

也应看到，化学虽然创造了大量人类需要的新物质，但是在许多场合中却未有效地利用资源，而且产生了大量排放物造成严重的环境污染。以至于目前有不少人把化学化工与环境污染联系在一起。

在21世纪开始之时，化学正在两个方向上迅速发展。一是在20世纪迅速发展的惯性驱动下继续沿各个有强大生命力的方向发展；二是全方位的“绿色化”，即使整个化学从“粗放型”向“集约型”转变，既满足人们的需求，又维持生态平衡和保护环境。

为了在一定程度上帮助读者熟悉现代化学一些重要领域的现状，科学出版社组织编辑出版了这套《现代化学基础丛书》。丛书以无机化学、分析化学、物理化学、有机化学和高分子化学五个二级学科为主，介绍这些学科领域目前发展的重点和热点，并兼顾学科覆盖的全面性。丛书计划为有关的科技人员、教育工作者和高等院校研究生、高年级学生提供一套较高水平的读物，希望能为化学在新世纪的发展起积极的推动作用。

朱清时

2005年2月

前　言

糖是人类赖以生存的食物来源,又是植物的架构材料,也是很多动物外壳的主要成分,但是如果对糖的认识仅限于此,那就过于局限、陈旧。随着现代分离、分析技术的发展,人们对糖的作用和重要性有了崭新的认识,对糖的新认知的核心是:糖(寡糖、多糖)是生命体内重要的信息物质,能够在微克级甚至纳克级下起作用,在细胞之间的相互识别、相互作用,水和电解质的输送,在癌症的发生和转移,在机体的免疫和免疫抑制,以及受精和细胞凝集等生物过程中都起着关键作用。由于糖含有多个羟基,形成寡糖时又有多种连接方式,所以它们携带的信息量无比巨大。我们有理由为人们已取得的、对一些糖的结构和性能的认识的成就而欢呼,但我们也应冷静地认识到人们已经认知的可能只是冰山的一角,还有更多的未知领域有待探索。

由于糖在生命科学中有如此重要的作用,各国都投入力量竞相研究,一些新的学科如"糖生物学"、"糖工程学"也应运而生,这就对糖化学提出了更高的要求,即不仅要解决糖的分析问题,还要解决合成问题,对有生理活性的寡糖的模拟合成不仅能验证天然寡糖结构和生物功能的重要结论,而且为进一步化学修饰,改变结构,研究其作用机理,并合成自然界中不存在、但有更强生理功能的产物创造条件。

在三大类生物分子(蛋白质、核酸、寡糖多糖)中,寡糖多糖的合成远比多肽和寡核苷酸的合成复杂,其发展也相对滞后。近 20 年来,糖的化学合成已取得长足的进步,在 20 世纪 70 年代末,合成一个三糖就被视为重要成就,而现在十几糖的合成工艺已趋成熟。糖化学的进展,对生物化学、医药学、免疫学及分子生物学等领域都有巨大的推动作用。

本人从事糖化学的研究已有 20 多年,先后进行过糖的酯、醚、卤代物、硫代物、缩水内醚糖、寡糖合成、多糖合成的研究,也目睹了 20 多年来糖化学的飞速进展,在给学生讲课、指导研究生进行科研时,深感目前尚缺好的参考书。应科学出版社

之邀,我完成了《糖化学》的写作。本书既包括了糖化学的基础知识、基本反应和机理,又包括了糖化学领域的最新进展;既有单糖,又有寡糖、多糖;既有化学性质,也涉及生物性能。另外,为方便读者,还在每章后列出有关文献,以便读者重复、实施所报道的反应。

国家科学技术学术著作出版基金资助了本书的出版,在此表示衷心的感谢!本书写作过程中,我的学生曾佑林、马祖超、曾盈等协助查阅文献、提供素材,特此致谢。

虽然对本书已做过多次核对,但疏漏、谬误之处仍在所难免,敬请读者指正。

孔繁祚

2005 年 3 月

目　　录

前言
第 1 章　糖化学初步知识——单糖的结构、形状和来源 …………………………… (1)
1.1　葡萄糖的结构 ……………………………………………………………… (1)
1.1.1　物理上的证据 ………………………………………………………… (1)
1.1.2　化学上的证据 ………………………………………………………… (2)
1.1.3　葡萄糖的环化 ………………………………………………………… (3)
1.1.4　表示葡萄糖的通常方法——D,L 和 α,β 规则 ………………………… (4)
1.2　单糖之间的相互关系 ……………………………………………………… (9)
1.2.1　醛糖 …………………………………………………………………… (9)
1.2.2　酮糖 ………………………………………………………………… (13)
1.3　糖以及相应的化合物分子的形状……………………………………… (15)
1.3.1　饱和的六元环 ……………………………………………………… (15)
1.3.2　饱和的五元环 ……………………………………………………… (25)
1.3.3　直链式的糖 ………………………………………………………… (26)
1.3.4　环外原子上取代基的定向…………………………………………… (27)
1.3.5　单糖的性质与构象的关系…………………………………………… (30)
1.4　溶液中的糖……………………………………………………………… (31)
1.4.1　变旋 ………………………………………………………………… (31)
1.4.2　对平衡的描述 ……………………………………………………… (32)
1.5　单糖的来源……………………………………………………………… (34)
1.5.1　单糖及衍生物的生物化学合成 …………………………………… (35)
1.5.2　单糖的体外酶合成 ………………………………………………… (38)
1.5.3　由其他糖合成单糖 ………………………………………………… (40)
1.5.4　由非糖体合成单糖 ………………………………………………… (41)
参考文献 ……………………………………………………………………… (44)
第 2 章　端基异构中心的反应及产物 ……………………………………… (47)
2.1　游离糖的反应…………………………………………………………… (47)
2.1.1　与醇的反应——糖苷 ……………………………………………… (48)
2.1.2　分子内的糖苷——1,6-、1,2-、1,3-及 1,4-缩水内醚糖 ……………… (69)
2.1.3　与硫亲核试剂的反应——硫代缩醛和硫代糖苷 ………………… (85)

2.1.4 与氮亲核试剂的反应——糖基胺、肟、腙及脎 ······ (97)
2.1.5 与碳亲核试剂的反应 ······ (104)
2.1.6 还原为糖醇 ······ (112)
2.1.7 氧化 ······ (113)
2.1.8 与碱的反应 ······ (123)
2.1.9 与酸的反应 ······ (127)
2.2 糖酯的反应 ······ (130)
2.2.1 糖的羧酸酯 ······ (130)
2.2.2 1,2-原酸酯 ······ (138)
2.2.3 糖基亚胺酯 ······ (148)
2.2.4 其他的糖酯 ······ (151)
2.3 羟基保护的糖基卤代物的性质与反应 ······ (152)
2.3.1 构型与构象 ······ (152)
2.3.2 羟基保护的糖基溴代物和氯代物与醇的反应 ······ (153)
2.3.3 羟基保护的吡喃糖基溴代物和氯代物与其他亲核试剂的反应 ······ (160)
2.3.4 羟基保护的糖基溴代物或氯代物的游离基反应 ······ (164)
2.3.5 糖基氟代物的反应 ······ (167)
2.3.6 羟基保护的糖基卤代物的消除反应 ······ (168)
参考文献 ······ (169)
第 3 章 糖的非端基碳原子的反应和产物 ······ (177)
3.1 引言 ······ (177)
3.1.1 概述 ······ (177)
3.1.2 离去基团的亲核取代 ······ (178)
3.1.3 环氧化合物的开环 ······ (191)
3.2 脱氧糖 ······ (193)
3.2.1 脱氧糖的合成 ······ (194)
3.2.2 脱氧糖的反应 ······ (203)
3.3 氨基糖 ······ (203)
3.3.1 氨基糖的合成 ······ (204)
3.3.2 氨基糖的反应 ······ (214)
3.4 硫代糖 ······ (223)
3.4.1 硫代糖的合成 ······ (223)
3.4.2 硫代糖的反应 ······ (228)
3.5 脱氧卤代糖 ······ (231)
3.5.1 脱氧卤代糖的合成 ······ (232)

3.5.2 脱氧卤代糖的反应 …… (245)
3.6 缩水内醚糖(由羟基的分子内取代形成的化合物) …… (248)
3.6.1 环氧化合物的合成与反应 …… (249)
3.6.2 3,5-缩水内醚呋喃糖的合成与反应 …… (252)
3.6.3 3,6-缩水吡喃糖、3,6-缩水呋喃糖及2,5-缩水呋喃糖的合成与反应 …… (254)
3.6.4 2,6-缩水吡喃糖的合成与反应 …… (256)
3.6.5 缩水糖醇的合成与反应 …… (256)
3.7 由非羟基的亲核试剂进行的分子内取代(缩环反应) …… (258)
3.7.1 环上氧参与的取代反应 …… (258)
3.7.2 碳原子参与的取代反应 …… (260)
3.8 支链的糖 …… (260)
3.8.1 结构分析 …… (261)
3.8.2 合成 …… (263)
3.9 二羰基的化合物 …… (268)
3.9.1 二醛糖、醛酮糖和二酮糖衍生物 …… (268)
3.9.2 醛酮糖的酸(抗坏血酸和唾液酸) …… (286)
3.9.3 糖醛酸 …… (288)
3.10 不饱和的糖 …… (290)
3.10.1 糖烯 …… (291)
3.10.2 孤立的烯 …… (301)
3.10.3 6-脱氧-己-5-烯吡喃糖衍生物 …… (307)
3.10.4 由Wittig类反应得到的产物 …… (307)
参考文献 …… (308)
第4章 糖的羟基的反应和产物 …… (319)
4.1 羟基的相对反应性 …… (319)
4.1.1 端基羟基的选择性的 *O*-取代反应 …… (319)
4.1.2 在一级羟基上的 *O*-取代反应 …… (322)
4.1.3 在二级羟基上的 *O*-取代反应 …… (322)
4.1.4 用有机锡衍生物进行选择性的羟基的 *O*-取代 …… (327)
4.2 醚 …… (330)
4.2.1 甲基醚 …… (330)
4.2.2 苄基醚 …… (333)
4.2.3 三苯甲基醚 …… (335)
4.2.4 硅醚 …… (336)

4.2.5　烯基的醚 …… (339)
4.2.6　其他的醚 …… (341)
4.3　酯 …… (341)
4.3.1　乙酸酯 …… (342)
4.3.2　另外的羧酸酯 …… (346)
4.3.3　酶促酰基化和脱酰基 …… (347)
4.3.4　羧酸酯的原酸酯 …… (348)
4.3.5　碳酸酯和取代的碳酸酯 …… (350)
4.3.6　磺酸酯 …… (355)
4.3.7　硫酸酯和氯代硫酸酯 …… (359)
4.3.8　磷酸酯 …… (363)
4.3.9　硝酸酯 …… (365)
4.3.10　硼酸酯 $B(OR)_3$、硼酯 $R'B(OR)_2$ 及 $ROBR_2$ …… (366)
4.4　缩醛 …… (368)
4.4.1　概述 …… (368)
4.4.2　由糖的单个羟基形成的缩醛 …… (369)
4.4.3　由糖的二醇生成的缩醛 …… (370)
4.4.4　环状缩醛的反应 …… (379)
4.5　α-二醇通过环状中间体的氧化断裂 …… (383)
4.5.1　概述 …… (383)
4.5.2　二醇断裂反应的应用 …… (385)
参考文献 …… (388)
第 5 章　寡糖的化学合成 …… (394)
5.1　寡糖的生物功能、化学合成的必要性 …… (394)
5.2　寡糖合成的一般特征 …… (395)
5.3　糖基受体 …… (398)
5.4　糖基供体 …… (399)
5.4.1　概述 …… (399)
5.4.2　2-脱氧糖基的连接 …… (404)
5.5　分子内糖基化 …… (406)
5.5.1　基于离去基团的分子内糖苷化 …… (407)
5.5.2　双功能基连接方式 …… (411)
5.5.3　连接臂连接非反应中心的分子内糖基化 …… (415)
5.5.4　环状糖苷键合成 …… (426)

5.6　用不保护或少保护的糖为糖基受体高区选和立体选地合成寡糖 …… (432)
5.6.1　概述 …… (432)
5.6.2　在寡糖原酸酯生成和重排中的高区选和立体选择性 …… (433)
5.6.3　用不保护或少保护的糖为受体、糖的三氯乙酰亚胺酯为供体,进行寡糖合成 …… (442)
5.6.4　用少保护糖为受体的其他区选性糖基化的方法 …… (464)
5.6.5　通过硼络合物的中间体 …… (470)
5.6.6　由不保护的糖苷进行选择性的保护 …… (471)
5.6.7　小结 …… (472)
5.7　寡糖的固相合成 …… (472)
5.7.1　概述 …… (472)
5.7.2　合成策略 …… (473)
5.7.3　用于固相合成的聚合物载体 …… (478)
5.7.4　用于固相合成的聚合物连接臂系统 …… (481)
5.7.5　用于固相合成的保护基 …… (485)
5.7.6　用于固相合成的糖基化试剂 …… (487)
5.7.7　用于固相合成的“连珠”分析 …… (489)
5.7.8　固相合成寡糖的实例 …… (490)
5.7.9　寡糖合成的自动化 …… (501)
5.7.10　结论与展望 …… (503)
5.8　多效价树枝状糖苷配体的合成 …… (504)
5.8.1　树枝状化合物框架和糖苷的键合 …… (506)
5.8.2　聚氨基酸的糖苷配体的合成 …… (510)
5.8.3　以芳烃和大环为框架的树枝状物 …… (514)
5.8.4　以糖环为核心的簇合物 …… (516)
5.8.5　以环糊精为框架的糖苷配体 …… (518)
5.8.6　两种特殊的树枝状化合物 …… (520)
5.8.7　以碳硅烷为框架的枝状物 …… (521)
5.8.8　其他低价的树枝状配体的合成 …… (522)
5.8.9　结束语 …… (524)
5.9　β-甘露糖苷 …… (524)
5.9.1　β-甘露糖苷的存在 …… (524)
5.9.2　β-甘露糖苷的合成 …… (525)
5.9.3　小结 …… (551)

5.10 寡糖合成的例子……(551)
5.10.1 线形的均聚寡糖……(551)
5.10.2 线形的杂聚寡糖……(554)
5.10.3 支链的均聚寡糖……(556)
5.10.4 支链的杂聚寡糖……(560)
5.10.5 小结……(569)
参考文献……(570)
第 6 章 用单糖合成光学纯的非糖化合物……(583)
6.1 糖作为手性的辅助物……(583)
6.1.1 糖键合的试剂……(583)
6.1.2 糖键合的反应物……(584)
6.2 糖转化为光学活性纯的非糖化合物……(587)
6.2.1 杂环的化合物……(588)
6.2.2 碳环的化合物……(596)
6.2.3 直链的化合物……(603)
6.2.4 大环的化合物……(607)
参考文献……(611)
第 7 章 含有单糖和多糖的天然化合物……(615)
7.1 几种常见的单糖……(615)
7.1.1 六碳糖……(615)
7.1.2 五碳糖……(617)
7.2 双糖……(618)
7.2.1 非还原的双糖……(618)
7.2.2 还原的双糖……(621)
7.2.3 双糖的合成……(624)
7.2.4 另外一些在自然界存在的双糖……(625)
7.3 寡糖……(626)
7.3.1 个别的化合物……(626)
7.3.2 存在于天然产物中的寡糖……(627)
7.3.3 寡糖的结构和构象分析……(638)
7.4 多糖……(640)
7.4.1 概述……(640)
7.4.2 多糖结构的测定……(641)
7.4.3 植物的多糖……(646)
7.4.4 另外的几种多糖……(652)

7.4.5　动物的多糖 …… (653)
7.4.6　微生物的多糖 …… (654)
7.5　糖蛋白、蛋白多糖以及糖酯 …… (656)
7.5.1　糖蛋白 …… (656)
7.5.2　肽多糖 …… (660)
7.5.3　糖酯 …… (662)
7.6　其他的糖苷 …… (663)
7.6.1　天然的 *O*-糖苷 …… (664)
7.6.2　*N*-糖苷 …… (667)
7.6.3　*S*-糖苷 …… (671)
7.6.4　*C*-糖苷 …… (672)
7.7　环醇 …… (674)
参考文献 …… (677)

第1章　糖化学初步知识——单糖的结构、形状和来源

单糖是组成多糖和天然产物中糖组分的最基本单元。它们的通式为 $C_n(H_2O)_n$，称为碳水化合物，含有多个羟基或氨基，在生理过程中起着重要作用。碳水化合物并没有精确的定义，而“糖”即可指单糖，也可指双糖、寡糖或多糖。

葡萄糖是整个具有六元环或五元环的糖类化合物的母体化合物，它不仅在自然界中分布最广泛，而且在生物化学中有核心的作用。葡萄糖最易得，对它的研究也最多、最透彻，远古的波斯人和阿拉伯人就已经知道了它是能由葡萄中获得的糖。Dumas 于 1838 年把它定义为葡萄糖；Kekule 曾称它为右旋糖；早在 19 世纪末，德国的 Fischer 就用化学和旋光测定的方法阐明了葡萄糖及其异构体的结构，这是在有机化学上公认的、杰出的贡献，Fischer 也因此荣获 1902 年诺贝尔化学奖，1992 年在美国旧金山还专门举办了 Fischer 糖化学 100 周年纪念会[1]。

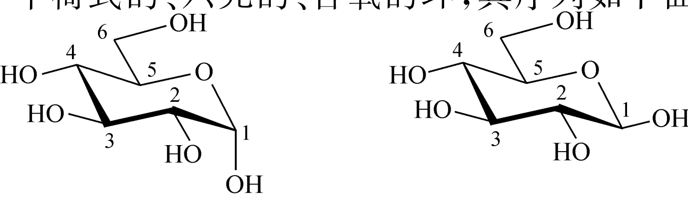
六个碳原子的糖在其直链式中存在四个不对称的碳原子，Fischer 的成就在于测定了各个碳的相对构型。由于在当时还不能测定绝对构型，Fischer 就任选了两个对映异构体中的一个来代表葡萄糖的结构，这样做正确的概率是 50%，而幸运的是，后来的工作证明，Fischer 的选择恰恰是正确的，这是在 1951 年用 X 射线衍射测定了(+)-酒石酸盐的绝对构型后确定的[2]。(+)-酒石酸盐正是和葡萄糖的立体化学相关联。本书中所用的葡萄糖结构的绝对构型和相对构型都是正确的。

本章将首先检测葡萄糖的结构，首先用物理的方法，同时结合其化学性质；然后考虑其他糖与葡萄糖在结构上的关联，同时讨论分子形状及异构体形式的控制因素，最后给出得到单糖的各种方法。

1.1　葡萄糖的结构

1.1.1　物理上的证据

用中子衍射方法来分析普通的结晶葡萄糖结构(实际上是 α-葡萄吡喃糖)，结果表明，葡萄糖有一个椅式的、六元的、含氧的环，其序列如下面的结构式所示



在此结构中,C-1 至 C-4 连有羟基,而 C-5 连有羟甲基。值得注意的是,C-1 连着两个氧原子,是半缩醛的中心,而所有另外的 C 的取代基都处于平伏键的位置[3]。

对 β-葡萄吡喃糖,X 射线衍射的分析表明[4],C-1 至 C-5 的取代基都处于平伏键的位置,和 α-的异构体一样,β-葡萄吡喃糖也是椅式结构。红外和紫外光谱的分析也都表明葡萄糖是半缩醛的环状结构,因为没有发现羰基的吸收峰。

对溶液中葡萄糖检测能给出最多信息的是^{1}H NMR 方法。将一般的葡萄糖结晶溶于 D_2O 后,它的^{1}H NMR 谱立即显示出 H-1 的化学位移在 δ5.12,是一个相对窄的双峰(J = 3.6Hz),而在 δ 3.3、3.4 和 3.6 处都给出大的偶合常数(~10Hz),表明这些质子是处于六元环的直立键的位置,而与其相邻的质子也处于直立键的位置。几小时后,^{1}H NMR 谱发生变化,表明部分的异构化已经发生,α 与 β 的半缩醛同时存在,新形成的异构体约占混合物的 60%,它的信号在 δ 3.13,3.78 和 4.53。值得注意的是,β-异构体的 H-1 的化学位移与 α-异构体相比,要移向高场约 0.6,而偶合常数增加到 7.8Hz,这是与一个直立键 H-2 相邻的直立键 H-1 的特性,由于环上氧原子的影响,这个偶合常数比通常两个相邻的直立键的 H 的偶合常数(~10Hz)要小。

^{13}C NMR 谱与六元环的特性也相符,没有发现醛基的信号。另外,当在 DMSO 中测定 α-葡萄糖(含 20%的 β-葡萄糖)的^{1}H NMR 谱时,α-葡萄糖能给出清楚的一组五个羟基的信号,而羟基上的质子与相邻碳上的质子也有偶合,四个二级羟基每个都呈现为双峰,而 C-1-羟基的质子与其他羟基的质子相比,被严重地去屏蔽,一级醇的羟基位于 δ 4.35,是个三重峰,C-1 上质子的化学位移在 δ 4.9,它也为一三重峰,因它和 O-1—H 及 C-2—H 都有偶合。β-葡萄糖的 O-1—H、C-1—H、O-6—H 的信号也都能观察到,所有这些都证明了以上结构式的结构。

1.1.2 化学上的证据

化学分析及相对分子质量测定确定,葡萄糖的分子式为 $C_6H_{12}O_6$,由它能方便地制备五取代的衍生物,表明它有五个羟基。葡萄糖很容易被还原,得到有六个游离羟基的化合物,被氧化后能得到六个碳的羧酸,葡萄糖容易还原 Fehling 溶液及硝酸银氨溶液。另外,葡萄糖能转化为各种酮化合物。由于葡萄糖能通过下面所示的反应,先与 HCN 加成,然后水解,得到庚糖的酸,然后将羟基还原成脱氧的化合物,得到七个碳的酸——庚酸,说明葡萄糖是一个直链的含五个羟基和一个醛基的化合物,反应式如下

$$
\begin{array}{c} \\ \\ CHO \\ | \\ (CHOH)_4 \\ | \\ CH_2OH \\ \text{葡萄糖} \end{array}
\xrightarrow{HCN}
\begin{array}{c} CN \\ | \\ CHOH \\ | \\ (CHOH)_4 \\ | \\ CH_2OH \\ \ \end{array}
\xrightarrow{H_2O}
\begin{array}{c} COOH \\ | \\ CHOH \\ | \\ (CHOH)_4 \\ | \\ CH_2OH \\ \ \end{array}
\xrightarrow{HI/P}
\begin{array}{c} COOH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ (CH_2)_4 \\ | \\ CH_3 \\ \text{庚酸} \end{array}
$$

但是在19世纪，人们认为葡萄糖的一些化学性质与多羟基醛的性质相符。例如，它在通常条件下不还原Schiff试剂，用酸性甲醇处理时，也不生成二缩甲酯，取而代之的是，得到了两个异构化的单甲基的化合物。此外，葡萄糖的乙酰化给出两个五乙酰化的异构体。更重要的是，两种游离葡萄糖即α-和β-葡萄糖的结晶都得到了，后者是由热吡啶中结晶而得的，α-葡萄糖的熔点为146℃，比旋光度在水中为＋111°；β-葡萄糖的熔点为148～150℃，比旋光度在水中为＋19°。所有这些证据表明：葡萄糖具有环状的半缩醛结构，而直观地观察到这些环状结构是在后来通过物理方法实现的，在1.1.1节中已有叙述。然而，化学方法并没有确认环中的氧，同时不容易确定溶液中游离糖的环的大小，任何化学试剂的加入都可能破坏溶液中的平衡，从而得到不可靠的结果。但是，葡萄糖与溴水反应是通过环状半缩醛C-1脱氢的机制，得到六元环的内酯，据此推断，原反应物也应有同样的六元环结构。

余下的问题是如何确定葡萄糖中各不对称碳原子的相对构型。Fischer用非常精巧的方法解决了这个问题，他所确定的葡萄糖的结构式，正如以上已经指出的，直到1951年才确定这个结构式的绝对构象，正好与实际相符。

1.1.3　葡萄糖的环化

对非糖化合物的研究表明，多元醇醛主要以环状半缩醛的形式存在，很不容易得到直链半缩醛的状态。这与人们所发现的葡萄糖无论是在固态或是在溶液中都以环状形式存在相符。例如，5-羟基醛(**1.1**)在75%的二噁烷水溶液中，90%以上以环状形式**1.2**存在，C-2、C-3及C-4上的取代物(对糖是羟基)预期能更稳定环状的结构，这与早期的研究相符[5,6]。原因之一是，取代的非环状化合物相对于不取代的类似物而言有较低的熵值，因此，在取代的情况下环合时熵降低得较小[7]。此外，由于取代基的吸电子效应，α-羟基醛比非羟基醛水合更容易[8]，4-*O*-5α-胆甾烷(cholestan)-3α-醇在固体和溶液中都以环状的互变异构体的形式**1.3**存在[6]，含有结构**1.4**的化合物其半缩醛的形式非常稳定，以至于不能以单独的羟基及醛基反应[9]，图1.1中描述了这几种生成半缩醛的结构。

葡萄糖的醛基功能使其能进行环化反应，并使葡萄糖具有还原性且有端基异构现象，当直链式的葡萄糖达到像**1.5**所示的构象时，C-5上的氧原子能对羰基进行亲核的进攻，结果是产生了一个C-1不对称中心，得到α-及β-的异构体。由这两个异构体能得到相应的五乙酰化的异构体。

1.1 1.2 1.3 1.4

图 1.1 容易生成半缩醛的化合物

1.5

如果由 C-4 上的氧原子对羰基进行亲核的进攻,就生成五元环,但对葡萄糖而言,五元环不如六元环稳定,因此主要得到六元环,这一点对其他糖不一定适用。反应如下

1.1.4 表示葡萄糖的通常方法——D,L 和 α,β 规则

1.1.4.1 直链式

虽然葡萄糖的直链式相对于六元环式而言,在结晶态和溶液中都是不稳定的,但它依然是溶液中重要的反应组分,因此,直链式的葡萄糖应该有清楚的结构式来表示。Fischer 投影式 **1.6** 是常用的表达式。式 **1.7** 是平面表达式 **1.6** 的立体表达式,它清楚描述式中原子之间的立体关系。在式 **1.7** 中,碳链被垂直放置,但是却不在一条直线上。羰基(C-1)位于顶部,其他碳原子位于一个平滑的弧线上,中间的两个碳原子 C-3 和 C-4 是离我们最近的,在纸面上,我们是由这两个碳原子出发来看的,C-2、C-5 要稍指向纸面内,而 C-1、C-6 则更指向纸里边。就像式 **1.7** 中所表示的那样,C-2、C-5 上的取代基是指向审视者。

结构式 **1.8** 及结构式 **1.9** 则代表全新的一个化合物(D-甘露糖),因为 C-2 改

变了。旋转葡萄糖的 C-2—C-3 键也得不到这个化合物，因为旋转 C-2—C-3 键只是改变了葡萄糖的构象而已。

1.6　　**1.7**　　**1.8**　　**1.9**

应该强调的是，这些投影式仅仅是用来描述结构的，并不能表示出优势构象，它们代表的往往是高能量的状态，因此不能用于表示构象。“之”字形的构象式(见 1.3.3 节)可用来表示单糖的形状。

在直链式的葡萄糖中有四个不对称中心，因不存在对称因素，因此应该有 $2^4=16$个立体异构体。按照 Rosanoff 于 1906 年提出的规则，命名的问题可以简化，因为可将 16 个立体异构体分成 8 对对映异构体。在这些对映体中，凡 C-5 上连接的羟基在 Fischer 投影式中是指向右方的，定义为 D-型，而指向左方的，则定义为 L-型如 **1.10**，如图 1.2 所示。

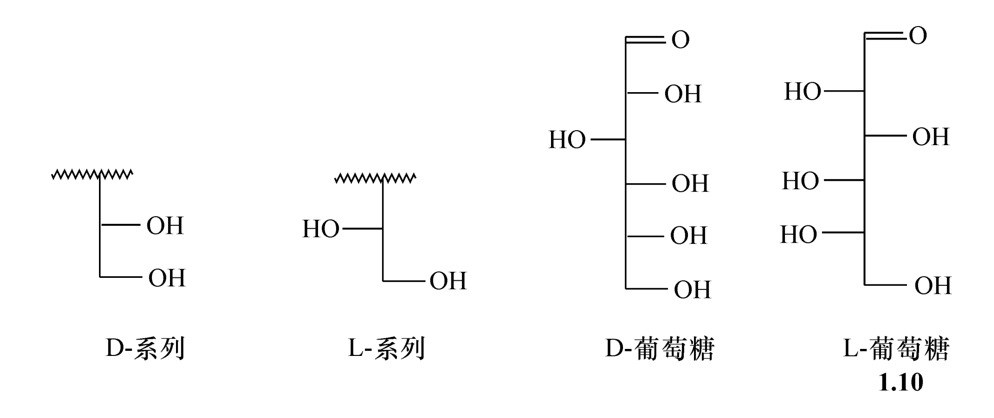


图 1.2　糖的 DL 示意图及 DL 型葡萄糖

需要说明的是，Rosanoff 所提出的规则未涉及糖的旋光方向，属于 D-型的化合物可能是左旋的(－)，而属于 L-型的化合物可能是右旋的(＋)。

为与现代的有机化学保持一致，用了 Cahn-Ingold-Prelog 规则，即用 *R*-及 *S*-来描述 D-和 L-型的糖，但 D-和 L-仍经常用于表示糖的结构，因此本书仍沿用 D-和 L-的概念。

1.1.4.2　环状式

如在 1.1.1 节中所指出的，葡萄糖在结晶状态和在溶液中都以褶皱的六元环的形式存在，但在历史上，另外两种环状式也曾使用，即 Tollens 和 Haworth 结构式。前者以 Fischer 投影式为基础，把 O-5—C-1 键画得很长，以表示六元环的形成，由于有严重的缺陷，这种表述失去了生命力。而后者却仍为常用的方法，在本书中也仍然使用。下面以化合物 **1.11**～**1.16** 为例，Haworth 引入了如 **1.12** 及 **1.15** 所示的六元环及五元环来描述糖，这种用法在糖化学中有重要作用，这些环被指定为与纸面垂直放置，环上氧原子远离审视者，它们分别由直链式 **1.11** 及 **1.14** 得到。**1.12** 及 **1.15** 分别称为吡喃式和呋喃式，来自于杂环化合物吡喃 **1.13** 及呋喃 **1.16**。虽然这种画法缺乏立体感，但它们仍能清楚地说明结构，在构象不清楚时，可以用这些式子来表述结构，褶皱式的结构常用于表述详尽的研究立体关系的场合。

1.11　　**1.12**　　**1.13**

1.14　　**1.15**　　**1.16**

半缩醛环的生成造就了一个新的不对称中心，即异头碳中心，这种环状半缩醛被称之为端基异构体，分别命名为 α-和 β-异构体，Freudenberg 提出了一个规则，以确定构型与异头碳的关系：对 D-型葡萄糖及所有的 D-型化合物，凡异头碳上的羟基在 Haworth 式中向下的，为 α-异构体；羟基在 Haworth 式中向上的，为 β-异构体。对 L-型的糖，异头碳上的羟基朝上的，为 α-异构体；异头碳上的羟基朝下的，为 β-异构体，如图 1.3 所示。

由于很多人在确定端基异构体的构型时感到困惑，我们在这里结合图 1.3，再把确定环状糖的端基异构体的构型总结如下：在图 1.3 中，标有 * 的碳是决定糖的构型是 D 或 L 的碳，我们在确定端基异构体的构型时，首先要找出糖的构型。凡是成环的碳原子的取代基朝上的，不管是呋喃糖还是吡喃糖，都属于 D-构型（图

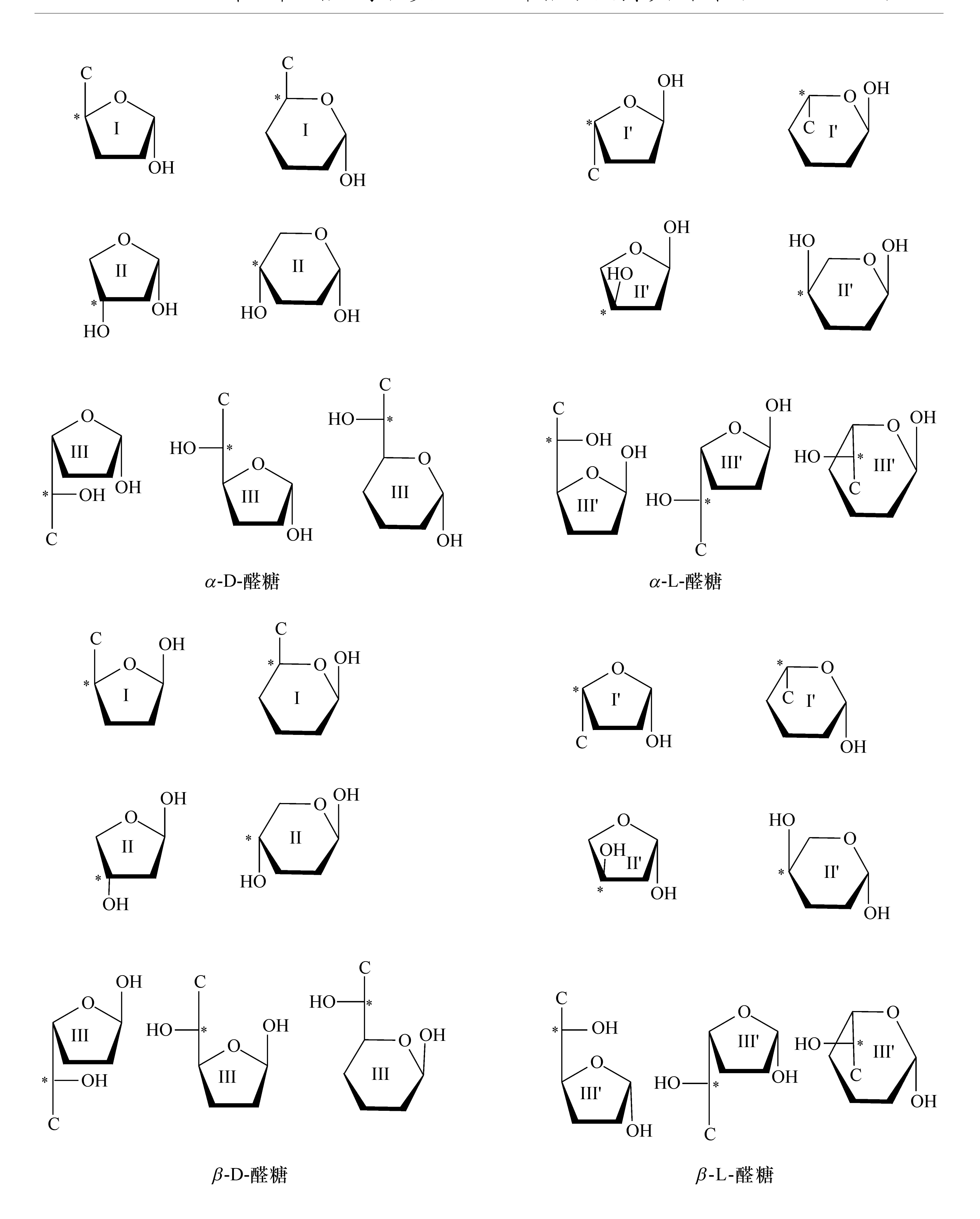


图 1.3　环状糖的 α 及 β 构型的确定

1.3 中的 I 型糖，I′型糖为 L-构型)；如果取代基是两个碳原子以上的支链，其构型的确定仍依据 Fischer 投影式的规则，即羟甲基上面的碳原子朝右的、或羟甲基下面的碳原子朝左的，为 D-构型(图 1.3 中的 III 型糖，III′型糖为 L-构型)；如果成环

的碳原子上没有取代基,则糖的构型由环上最靠近成环的碳原子的碳上的取代基的取向来定,即不管是呋喃糖还是吡喃糖,凡朝下的,为 D-构型(图 1.3 中的 II 型糖,II′型糖为 L-构型)。确定了糖的 D-构型后,再看异头碳上的羟基在 Haworth 式中是向上,还是向下,向上为 β,向下则为 α。可以简单的总结为 D(型糖)(异头碳羟基朝向)下(就是)α,简化为 D-下-α。依此可以推断 D-上-β,并可以推断 L-构型糖异头碳的羟基构型(在图 1.3 中 I′、II′、III′标志的结构式),即 L-下-β和 L-上-α。

Hudson 在早些时候曾建议,α-应定义给 D-型化合物中更右旋的,或 L-型化合物中更左旋的。对大多数游离糖及其衍生物 Hudson 及 Freudenberg 的规则都适用,但在有些情况下,α-D-型的异构体反而比它的 β-D-型异构体右旋少,因此 Hudson 的规则在有些情况下不适用,从而渐渐被人们淡忘。现在使用的仍是 Freudenberg 的规则。

1.1.4.3　环状糖的异构体的 *RS* 表示

现代有机化学中常用 *R*、*S* 来表示不对称的碳,在用糖进行不对称合成时,也会使用这种表述,因此,也应该熟悉用 *R*、*S* 来表示糖中的不对称碳原子,对于直链糖,在 Fischer 投影式的表述中,可以很容易地根据规则认定 *R* 或 *S*,如图 1.4 所示,凡在羟甲基上方,朝右羟基取代的碳的构型为 *R*,朝左的为 *S*;成环以后,对于一般的环上碳,不管是呋喃环还是吡喃环,凡是朝下羟基取代的碳的构型为 *R*,而朝上的为 *S*;对成环的碳,正好相反,凡具有朝上取代基的碳为 *R*,凡朝下的为 *S*,图 1.4 中还分别列出了 D-及 L-葡萄吡喃糖及葡萄呋喃糖的糖环上碳的 *R*-、*S*-构型。

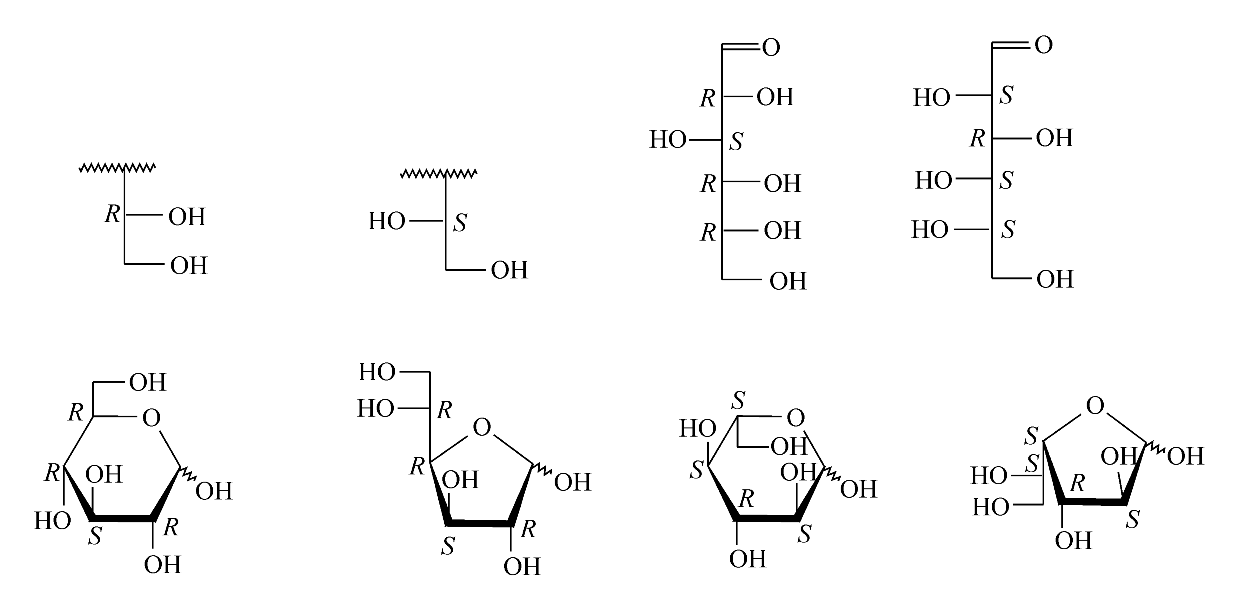


图 1.4　D-、L-型葡萄糖直链式、吡喃式及呋喃式 *R*-、*S*-构型表示

糖及其衍生物的异头碳的构型能用旋光仪、X 射线衍射及 NMR 法测定。在用 NMR 法测定时，^{1}H 的 $J_{1,2}$及^{13}C 的 $J_{C1,H1}$对测定 α-，β-很有效，二者结合使用，能够得到准确的判断。然而，第一次异头碳构型的测定是由 Boeseken 在 1913 年用化学方法完成的，他观察到六元环中的顺式 1，2-二醇容易与硼酸盐的离子生成络合物，这样增加了硼酸溶液的电导率。用 D-型葡萄糖中更右旋的端基异构体（即 α-葡萄糖）能与硼酸盐离子反应，而用另外一个端基异构体（即 β-葡萄糖），在开始时未发现这种反应，因此，能确定与硼酸盐反应的端基异构体是顺式 1，2-的结构，即为 α-异构体。

Haworth 的透视式在糖化学中得到广泛应用，Mills[10]提出了另一种投影式，既能表述碳水化合物，也能用于天然产物的化学。在他的投影式中，α-D-葡萄糖就变成了 **1.17**，旋转后变成了 **1.18**。在这些式中，环与纸在同一个平面上，用虚线连的取代基在平面下方，用黑线连的取代基在平面的上方，有些有机化学家乐于用这种投影式，但无论如何这种式子在三维立体的表达上有所欠缺，不如 Haworth 的透视式，因此本书主要采用 Haworth 的透视式及更能体现三维关系的褶皱式。

1.17　　**1.18**

1.2　单糖之间的相互关系

1.2.1　醛糖

1.1.1 节中所述的物理的证据验证了葡萄糖不对称碳原子的相对构型，但迄今没有提出另外的化学方法来挑战 Fischer 解决相对构型时所用的精巧无比的实践。在 Fischer 解决这个问题多年以后，由于它的重要性，经典的有机化学仍然经常提及他的贡献。即便从审美学的观点来看，Fischer 所采用的方法也是非常完美的。特别要强调的是，Fischer 当年是在没有现代的分离方法和光谱分析手段的情况下完成这极其困难的工作的，他的工作迄今仍然令人惊叹。当然，不可否认，当时旋光的测定起到了很大的作用。

甘油醛是最简单的醛糖（含醛基的三碳糖），具有一个不对称中心，因此有 2 个异构体（对映异构体），四碳糖有 4 个异构体，五碳糖有 8 个异构体，六碳糖则有 16 个异构体（见图 1.5）。

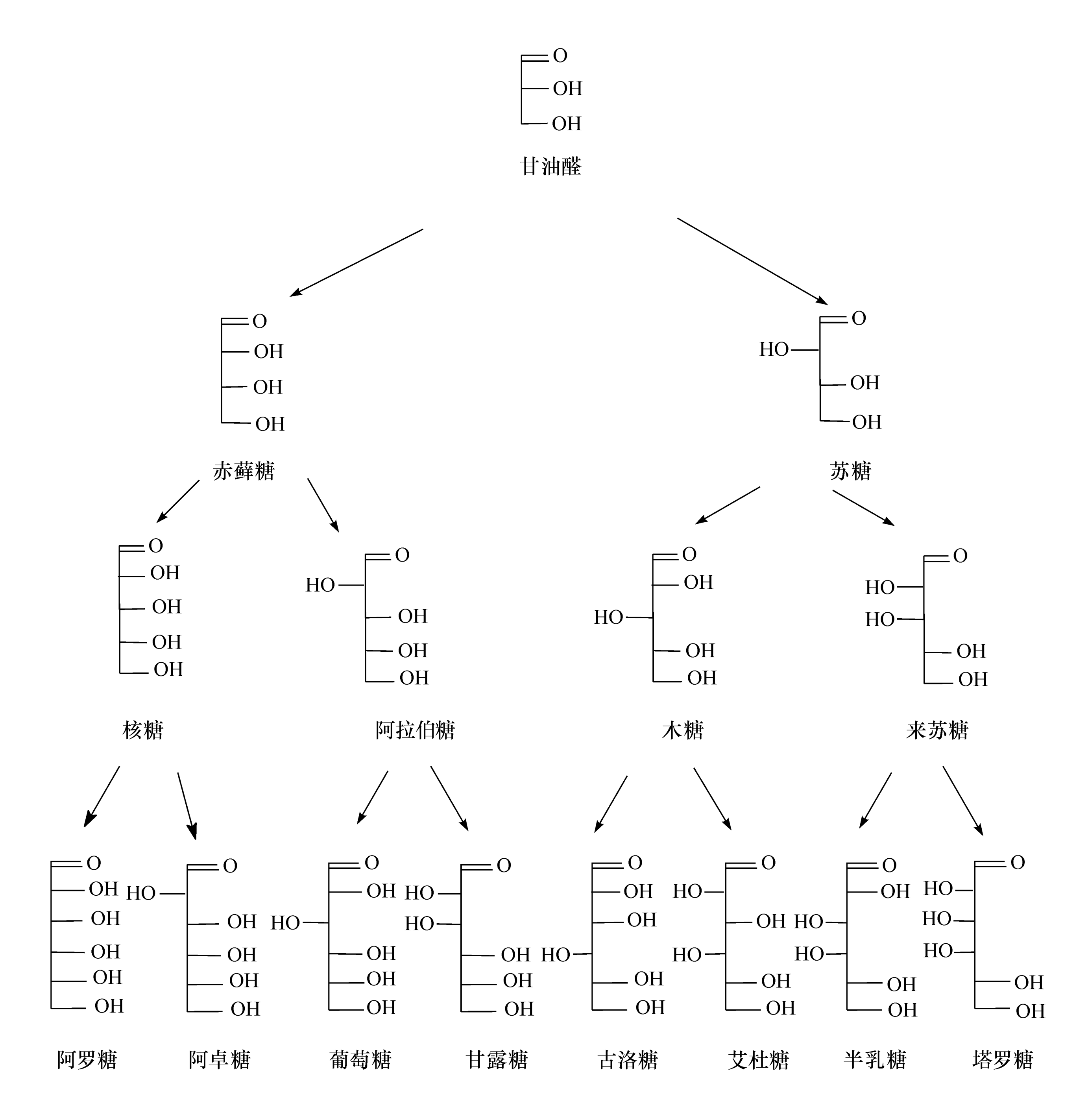


图 1.5　D-型醛糖的异构体

应用 Kiliani HCN 加成合成法(见 2.1.4.4 节),即使 HCN 与糖的醛基加成,再将其 CN 基水解为羧基,然后把羧基转化为新的醛基,可以把一个醛糖转换为两个多一个碳的醛糖异构体,称为叉向异构体,和原来的糖相比,多了一个(CHOH)基团。例如,两个 D-型四碳糖可由 D-型甘油醛得到,而它们又能转换为四个 D-型戊糖。在图 1.5 中醛糖都是以直链式表示和命名的,而同样的化合物也能用 Haworth的透视式的吡喃式和呋喃式来表示(见图 1.6 和图 1.7)。在图 1.5 中,每一步反应都产生两个化合物,必须用化学方法将它们加以区别。为此,将每个醛糖转化为它们的衍生物,使其带有可鉴别的末端基,同时要测量它们的旋光性。因此,赤藓糖、核糖、木糖、阿罗糖以及半乳糖用强硝酸处理得到内消旋(*meso*)的二

羧酸，而由另外的醛糖都能给出光活性的酸，应用此项技术，再考虑到原来所用的糖的结构，就能将五个糖以及它们的叉向异构体在结构上加以鉴别。

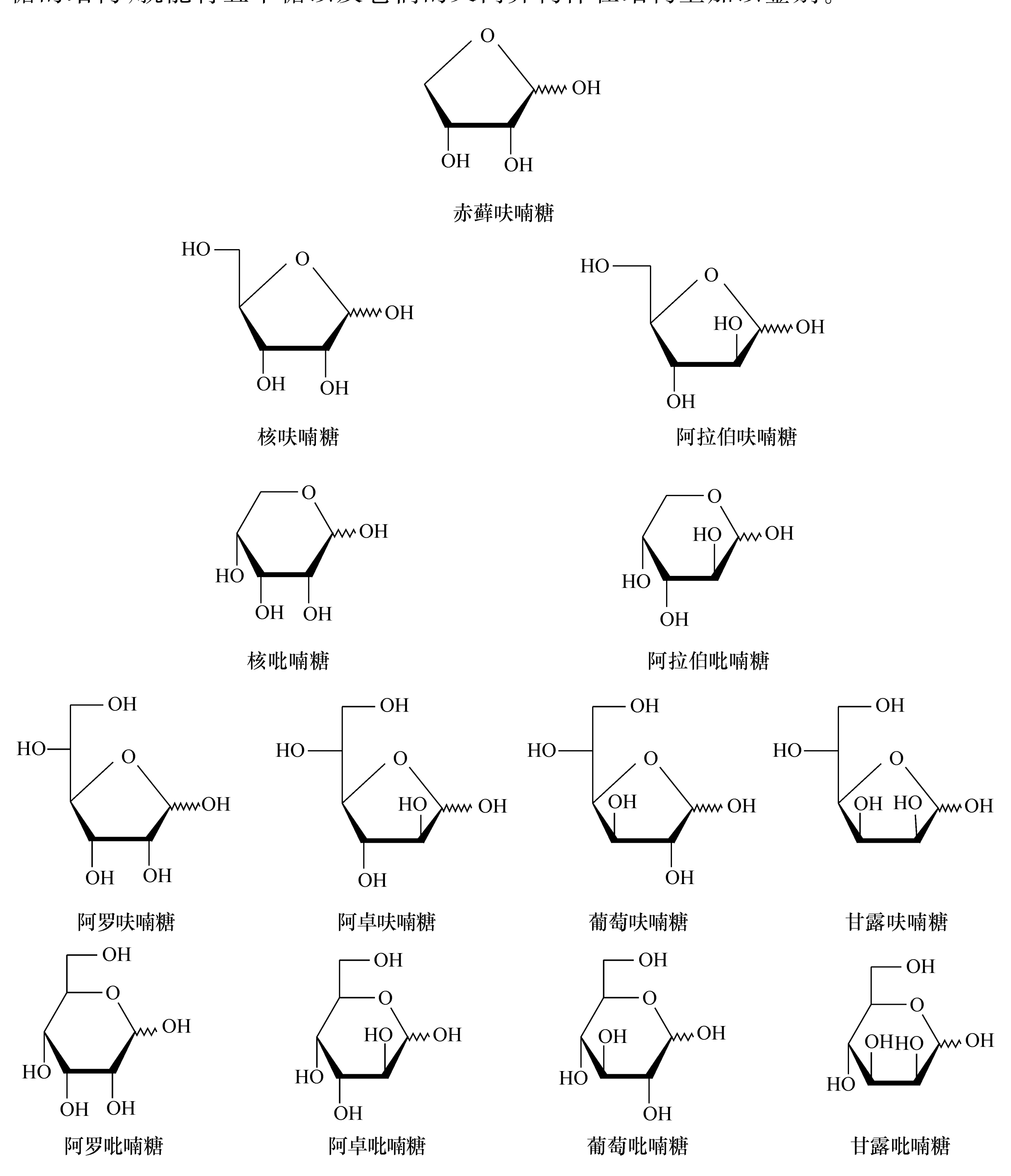


图 1.6　由 D-赤癣糖得到的 D-醛糖的呋喃及吡喃式的糖

由 D-苏糖得到的呋喃及吡喃式的糖见图 1.7。

葡萄糖、甘露糖、古洛糖和艾杜糖用上面的方法还不能确定结构，但是 Fischer 注意到，葡萄糖和古洛糖在适当的氧化后分别给出二酸 **1.19** 及 **1.20**，它们是一对对映异构体。由这 4 个己糖中不可能再得到另外一对酸有这种对映异构体的关

系。由图 1.5 可知,D-葡萄糖来自于 D-阿拉伯糖,因此,D-葡萄糖必然是图 1.6 的结构,而甘露糖必然是它的叉向异构体,D-古洛糖和 D-艾杜糖的能够用类似的方法推导。

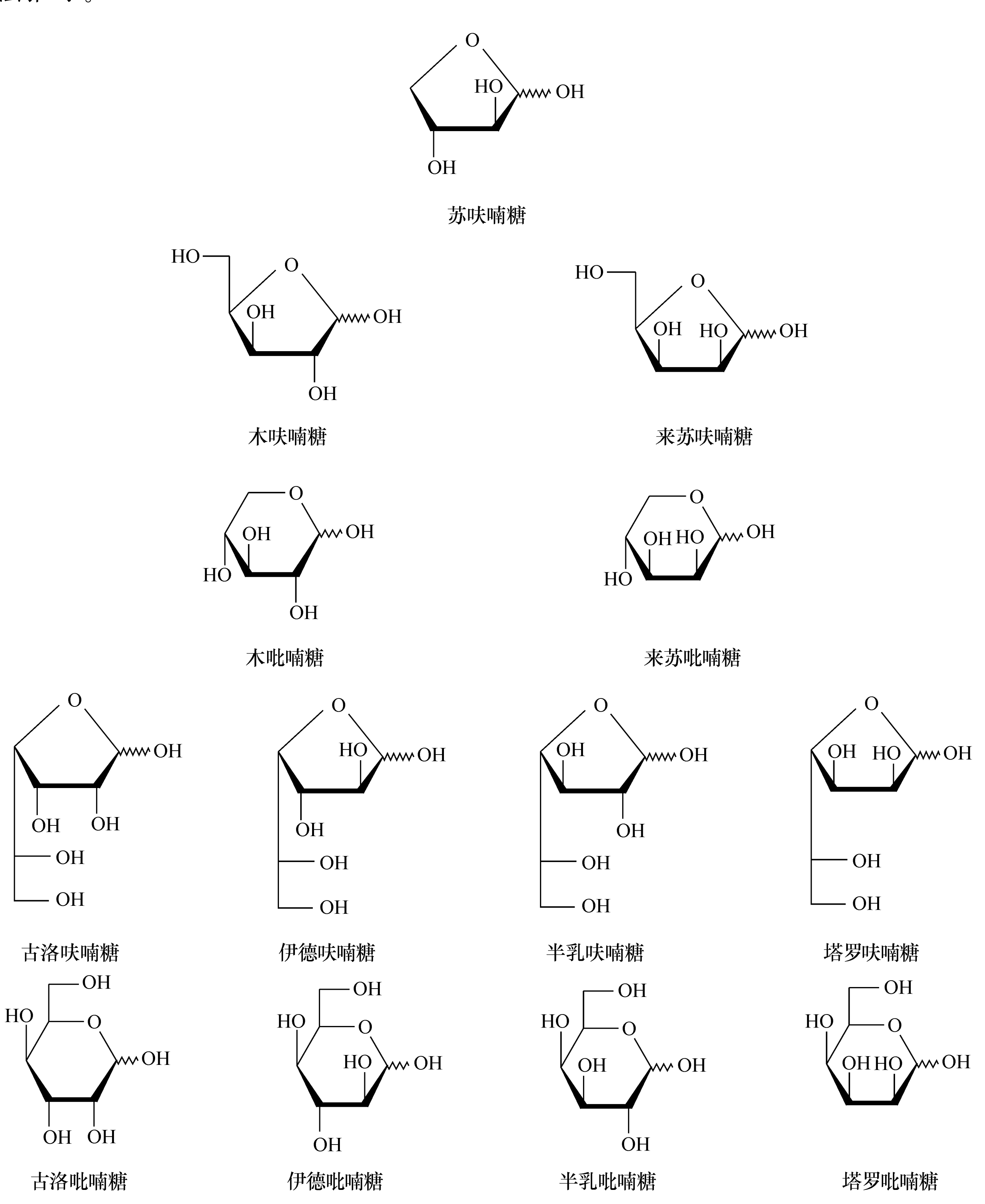
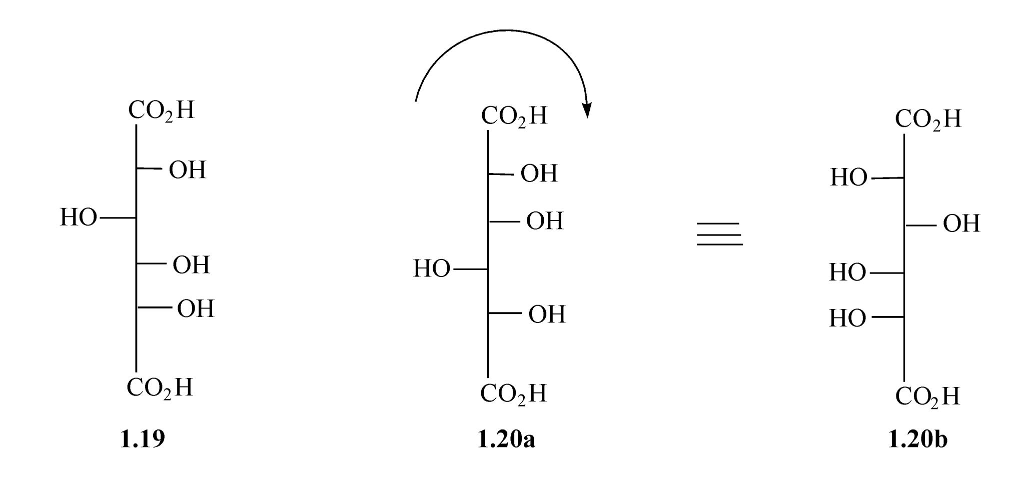
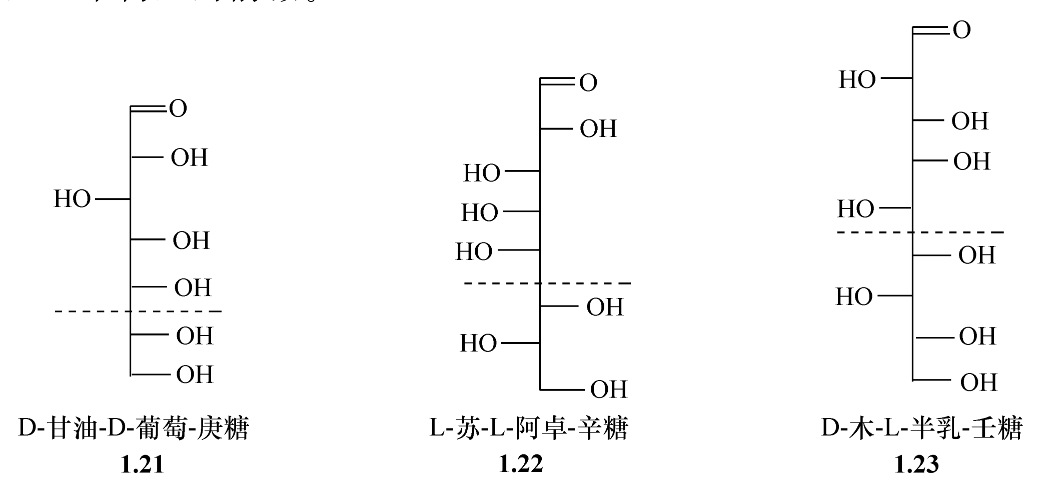


图 1.7 由 D-苏糖得到的 D-醛糖的呋喃及吡喃式



继续按图 1.5 中的序列就能推断出 D-型醛庚糖应有 16 个异构体,而 D-型醛辛糖应有 32 个异构体。对于大的糖,其命名如 **1.21**～**1.23** 所示,即用较小糖的名字再加上一个构型的前缀。



1.2.2　酮糖

酮糖是相应的具有相同碳原子数的醛糖异构体,虽然它们的羰基可以在任何一个二级碳的位置。但在天然的产物中,绝大部分都是 C-2 酮糖,例外的情况极少,本书也只集中讨论 C-2 酮糖。由于这类酮糖比相应的具有相同碳原子数的醛糖少一个不对称中心,其异构体数目要比相应的醛糖少一半,例如,只有 1 个 D-酮丁糖,2 个酮戊糖,4 个酮己糖,如图 1.8 和图 1.9 所示。酮糖在环化时也产生新的不对称中心,α-和 β-构型也按 Freudenberg 规则确定。

在图 1.9 的 Haworth 透视式中,异头碳中心对 C-2 酮糖而言就是 C-2,羟基向下是 α-D(或 β-L),而羟基朝上则为 β-D(或 α-L)。

已知较大的酮有 D-阿卓庚酮糖(**1.24**),它以磷酸酯的形式参与到光合成和糖代谢中,辛酮糖(**1.25**)和壬酮糖(**1.26**)已由植物中分离得到,鳄梨桃(avocado pear)是含这些酮的典型植物。

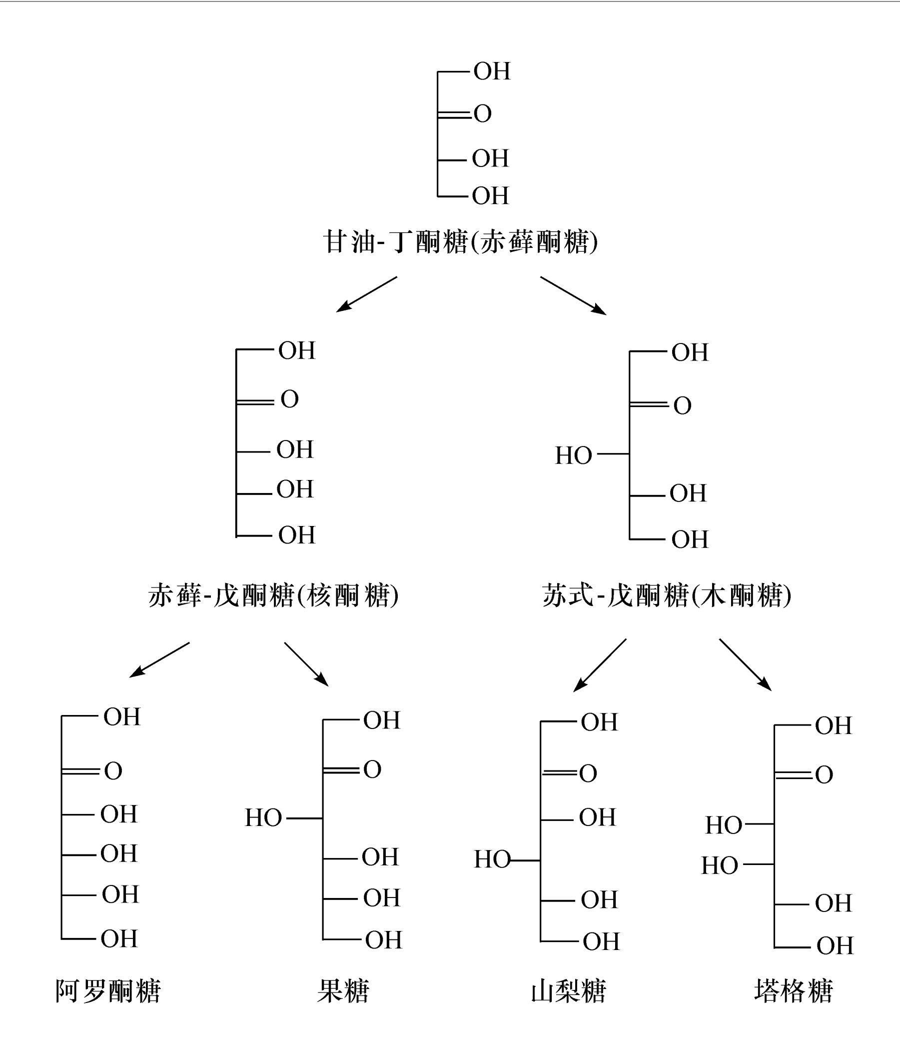


图 1.8　由 D-型酮丁糖得到的酮糖

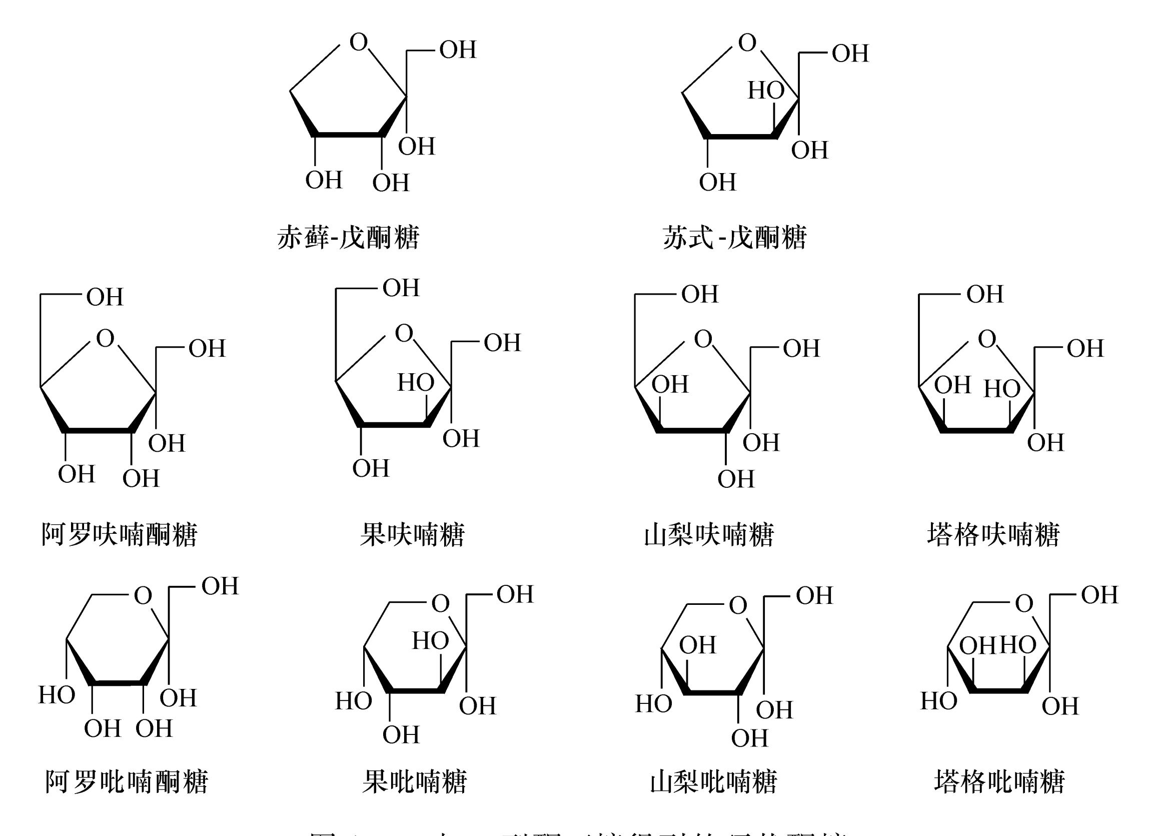
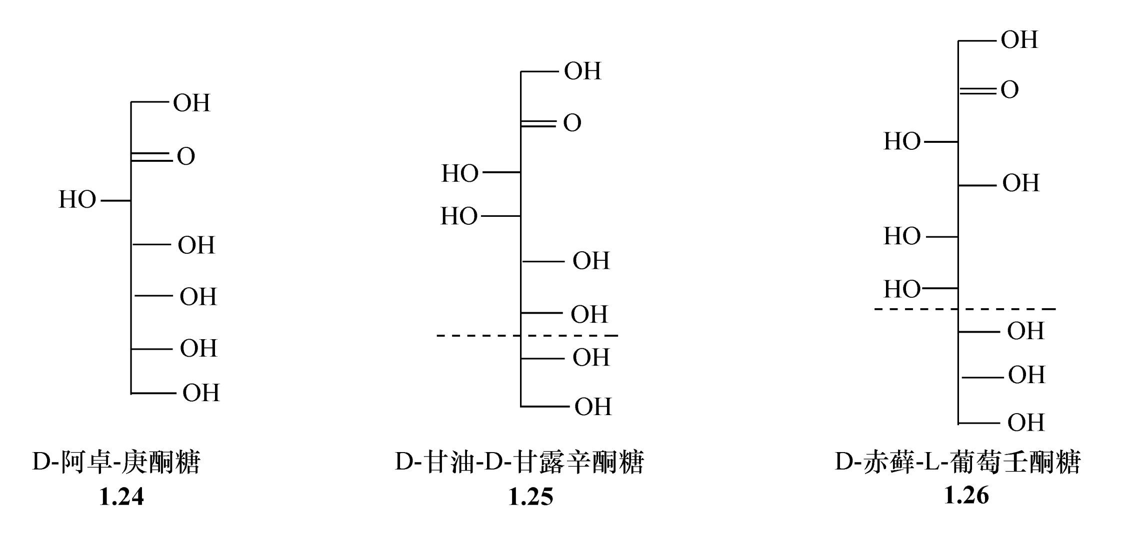


图 1.9　由 D-型酮五糖得到的环状酮糖



D-阿卓-庚酮糖 **1.24**　D-甘油-D-甘露辛酮糖 **1.25**　D-赤藓-L-葡萄壬酮糖 **1.26**

Fischer 发现，仅在 C-1 和 C-2 有差别的醛糖和酮糖能给出相同的苯脎，这一点帮助他确定了两个糖构型之间的联系，在酮糖的分析中，这尤为重要。

1.3　糖以及相应的化合物分子的形状[11,12]

糖及其衍生物的反应通常产生几个异构体，如果在合成中应用这些反应，当然希望能得到一个主产物，或对反应条件能够加以控制，得到所要的化合物。在进行这样的反应前，应该搞清楚反应是否是被动力学因素控制，即反应的活化能是最重要的；或反应是否是被热力学因素控制，即热力学稳定的化合物是否是主要的产品。虽然有例外，但在大多数情况下，反应在催化剂存在下进行，异构体之间能达到平衡，因此得到热力学稳定的产物。由于这个原因以及由于分子形状能够决定一些性质以及生物化学的相互作用，有必要了解哪些因素能控制糖的热力学稳定性，因此，对糖的形状以及控制形状的因素应该搞清楚。虽然这本书只涉及糖的初级结构，但是对糖的形状以及变形的难易必须有所了解，因为这对化学反应的进行以及糖的物理和生物活性都非常重要。必须考虑它们是六元环式，或是五元环式，还是直链式。

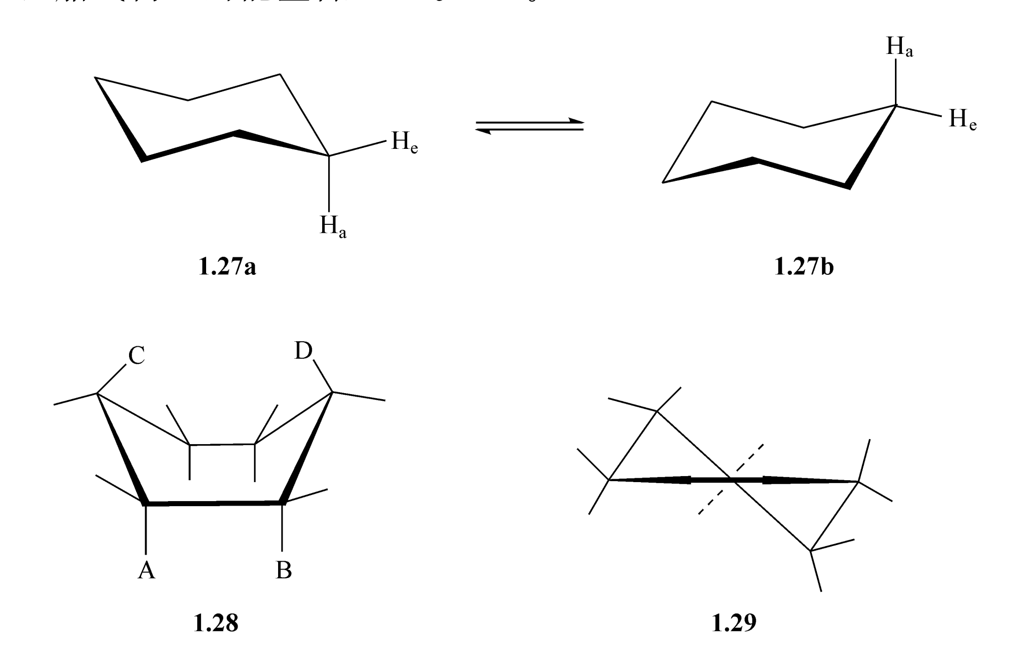
虽然直到 20 世纪 50 年代才发展了构象分析[13]，但 Hudson 和 Haworth 早在这 25 年前就认识到了三维结构在糖化学中的重要性，并在 1929 年引入构象 (conformation) 这一概念[12]。然而，必须提到的是，此前糖化学却是在没有构象这一概念的情况下充分发展的。

1.3.1　饱和的六元环

1.3.1.1　环己烷及取代的环己烷

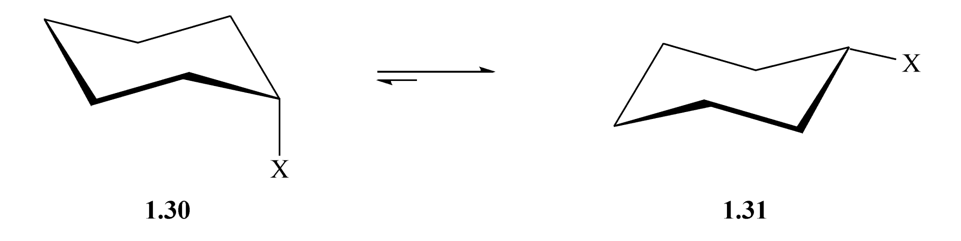
由分子模型可见，环己烷存在两种基本上没有角张力的形式，即硬的椅式 **1.27** 和柔韧型的形成。前者没有二面角的张力 van der Waals 的相互作用，而后者

有，因此前者能量低。柔韧型的可以有不同的形状，如船式 **1.28** 及扭曲式 **1.29**，它们都有四个原子共平面，但这不意味着分子在处于柔韧型的状态时只能有这两种构象。环己烷在船式构象中，同平面中的两对碳原子上的氢相互遮蔽（即 A 与 B），而且在旗杆上的两个氢（C 与 D）有立体的相互作用，因此，船式的能量高于扭曲式的能量。定量地说，椅式构象能量最稳定，比扭曲式低 22.2kJ/mol，而扭曲式的能量又比船式构型的能量低 6.7kJ/mol。



在椅式构象 **1.27** 中，环己烷上氢原子的分为两类：直立键(a)和平伏键(e)。它们在位置上的差别可以由 NMR 谱识别。但是由于 **1.27a** 与 **1.27b** 的相互转换非常快，环己烷在室温下的 H 谱只给出一个信号，不能区别环己烷上的 H，降低温度时环的翻转变慢，以至于能分辨出两类的氢原子。通过测定 H 信号聚集的温度，计算出环己烷的环转换的能量势垒为 40kJ/mol。

单取代的环己烷有两种不同的构象，即取代物在直立键的 **1.30** 及在平伏键的 **1.31**，对于前者，大的直立键上的基团与同一面的直立键上的氢原子有互相排斥的作用，使这个构象不稳定，平衡是由 **1.30** 到 **1.31**，因此，环己烷上的取代基倾向于处在平伏键上。**1.30** 与 **1.31** 两种构象的自由能的差别，已经对许多取代物做了测定，如对羟基是 3.3kJ/mol，而对甲基是 7.1kJ/mol。



对 1,2-、1,3-和 1,4-二取代的环己烷，存在着顺式和反式，它们中的每一个都

能接受两个椅式构象，优势构象由大的取代基决定。对1,4-二取代的环己烷，两个基团的自由能基本上是加合的（较大的取代基总倾向于处于平伏键），但当两个基团彼此接近到一定程度时，会破坏这种能量的加合性。对1,2-二取代的环己烷，**1.32**到**1.33**平衡的自由能变化是**9.2**kJ/mol，而不是7.1＋3.3＝10.4（kJ/mol）。在同一个碳上二取代的环己烷，其偏差就更明显，如**1.34**到**1.35**的平衡，测定的数值为0.84kJ/mol，而不是7.1－3.3＝3.8（kJ/mol）。

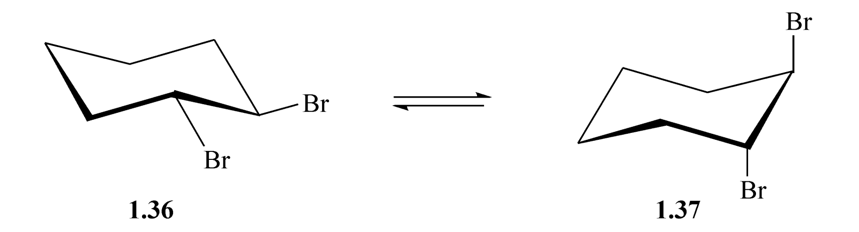
Me　OH　Me　OH

1.32　**1.33**

Me　OH　Me　OH

1.34　**1.35**

虽然对上面所述的偏差还不完全理解，但我们相信主要是立体位阻的原因。但当环己烷在1,2-反式带有强吸电子基团时，偶极之间的相互作用也是重要的因素，如反式1,2-二溴环己烷，CCl_4中优势构象为**1.37**，而在极性溶液中优势构象为**1.36**，这是因为在极性溶液中，C—Br偶极之间的相互作用被减弱了。



1.36　**1.37**

对多取代的环己烷，构象平衡的计算是复杂的，因为受多种因素的影响。例如，1,3-顺式二取代的羟基环己烷，由于氢键的影响，在非羟基的溶剂中能稳定构象**1.38**[14]，在一般情况下，多数的大基团处于平伏键总是优势构象，如**1.39**。

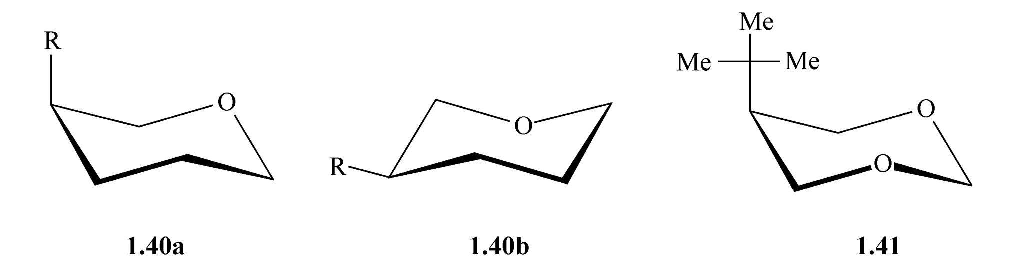
O—H--------O—H

OH　OH　HO　OH　OH　OH

1.38　**1.39**

1.3.1.2 四氢吡喃和取代的四氢吡喃

向饱和的六元环引入一个氧原子使环变得不规则,因为键长不一致,但这并不改变构象的基本特性,即椅式构象仍是优势构象。当有强的吸电子基团连在邻近氧原子的碳原子时,此基团更倾向于处于平伏键。但是基团处于平伏键的倾向性与环已烷仍然不同,如化合物 **1.40**(R = 甲基)中甲基的构象自由能是 5.4 kJ/mol,而当甲基连在环已烷上或连在四氢吡喃的 2-或 4-位时,构象自由能是 7.1kJ/mol,3-位乙酰氧基四氢吡喃的两种构象 **1.40a** 及 **1.40b**(R＝OAc)几乎是等量的,而对乙酰氧环已烷,基团在平伏键的构象占 75%。很明显,四氢吡喃中氧原子的 β-位的直立键基团,相对于环已烷而言,受排斥力的影响较小。与此发现相符的是,1,3-二噁烷(**1.41**)中大的叔丁基更倾向于处于平伏键。



当四氢吡喃的 2-位连有吸电子基团时,此基团更倾向于直立键,这个现象,称为端基异构效应或反式共平面效应,在糖化学中非常重要(见图 1.10)。它与构型、反应性都有关系。化合物 **1.42**(X＝烷氧基,芳氧基,酰氧基,卤素等)的优势构象是 X 基团处于直立键,在极性溶剂中直立键的倾向性减少,而随着基团电负性的增加,直立键的倾向性也增加。这个效应被 Edward[15]特别是被 Lemieux[16~18]提出,主要是由于环上氧原子的一对未成对电子的轨道 n 与 C—X 键的反键轨道 σ^*(n-σ^*)的相互作用,这导致环上氧与端基碳键的缩短,且相对于平伏的 C—X 键,**1.43** 中直立的 C—X 键更长。X 射线衍射和中子衍射对一些糖的分析也验证以上所述,应用模型系统的理论研究也指出这一点。

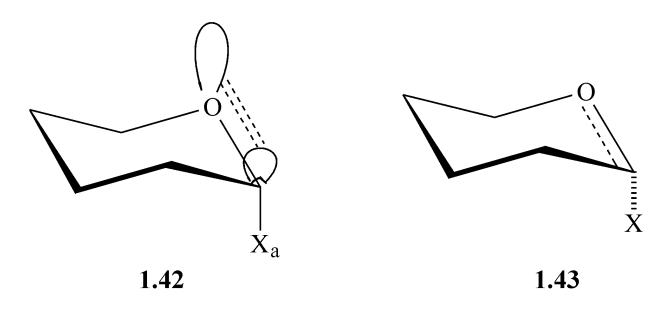


图 1.10 反式共平面效应(端基异构效应)

静电的因素也有利于形成直立键,见图 1.11,图中的箭头表示偶极的方向,环上氧原子偶极是由 C_5—O 和 C_1—O 两个偶极的加和量,可分解为垂直和水平方向

的分量,其垂直方向的分量与带有电负性基团直立键的偶极方向相反,因此能使**1.44**结构稳定,而在带有电负性基团平伏键取代的**1.45**结构中,其偶极方向与环上氧原子偶极的水平及垂直方向的分量方向相同,互相排斥,使**1.45**结构不如**1.44**结构稳定。虽然这能解释在增加溶剂极性时,端基异构效应减小,但不能解释上面提到的键长的变化。端基异构效应对化学[19,20]及生物学[21]都有深刻的影响。

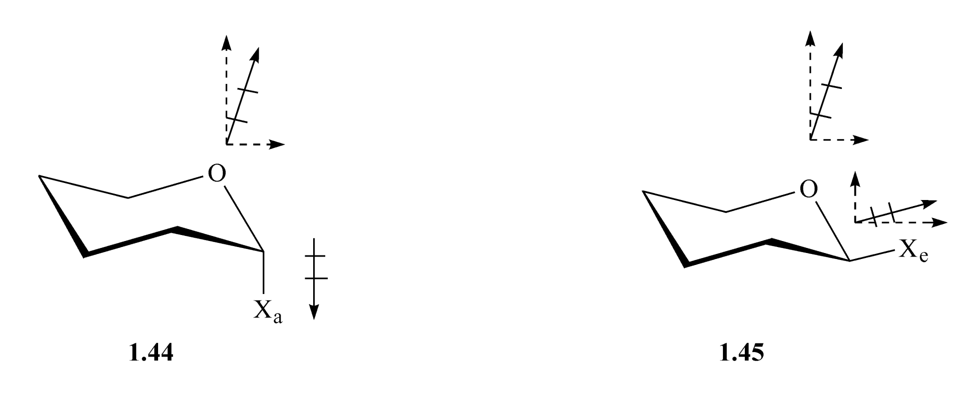
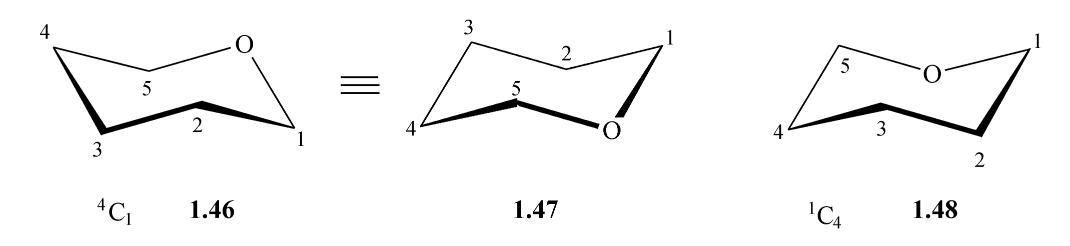


图1.11 静电效应解释反式共平面效应(端基异构效应)

1.3.1.3 吡喃式的糖

(1) 概况

虽然环己烷的两个椅式没有差别,但对四氢吡喃就不一样,因为**1.46**与**1.48**是一对构象对映异构体,当然吡喃糖也与环己烷不一样。因此,必须有一个命名系统用于区别两种椅式,同时也能将其应用于扭曲式的或五元环的体系。



构象符号用环形状的英文的第一个字母表示,如椅式——C(chair)、船式——B(boat)、半椅式——H(half chair)、扭曲式——S(skewed)。含有最多数目原子的平面被选为参照平面,上标和下标的数字分别代表处于平面上方和下方的原子。在应用于椅式时,环中最小数的碳原子被作为平面外的原子。按此方法,**1.46**与**1.48**的参照平面含有四个环原子C-2、C-3、C-5和O,这两种构象被分别命名为$^4C_1$及$^1C_4$。但是当**1.46**旋转180°时得到**1.47**,此时分子在化学上并无变化,但命名就困难了。因此,必须更严格界定哪个环外原子在上,哪个环外原子在下。一个方法是,按顺时针方向数,由平面中突出的原子的为上标。因此,在**1.46**与**1.47**中,当分别由环上和环下看时,顺时针的序号的命名是一样的,在这两种情况下,由平

面中突出的原子都是 C-4,因此它们的构象就是 $^4C_1$,而对 **1.48**,其构象为 $^1C_4$。对其他的五元环和六元环构象,也能用这种方法[22,23]。

吡喃环上的大的取代基,更倾向于平伏键,但端基碳上连的电负性取代基除外。优势的椅式构象要使取代基尽可能处于平伏键上,因此,**1.49**(α-D-葡萄糖)应选择椅式的构象 **1.50**($^4C_1$),而不是 **1.51**($^1C_4$)。对其他的糖,两种椅式的差别不这样明显。

实际上,构象 **1.50**($^4C_1$)和 **1.51**($^1C_4$)是标准的、极端的构象,图 1.12 画出了 α-D-葡萄吡喃糖一些极端的构象以及它们的简易表示,除 $^4C_1$、$^1C_4$ 外,还有如半椅式 $^0H_5$,即 C-1、C-2、C-3、C-4 处于同一平面,环上 O 在平面的上方,C-5 在平面下方;或 $^5H_0$,即环上 O 在平面的下方,而 C-5 在平面上方,或船式构象 $^{1,4}B$,即 C-2、C-3、C-5、O-5 处于同一平面,C-1,C-4 在平面上方,或 $B_{1,4}$ 即 C-1,C-4 在平面下方等都是可能的。当然,像 $B_{1,4}$ 构象,5 位的大基团处于直键,以及 1,3 的不利的相互作用使能量很高,处于这种构象的概率是很小的。总之,通过键的自由旋转,理论上能得到无数的构象,每个构象的能量都不相同,我们能观察到的构象是热力学上稳定的、平均的构象,即能量较低的构象,它们可能很近似于这些极端的构象,如观察到的 α-D-葡萄吡喃糖的构象是 $^4C_1$,但糖的构象也常常是介于这些所画的极端的构象之间的某种构象,如扭曲的椅式构象、扭曲的船式构象等,如图 1.12 所示。

正如已经反复强调过的,在 C-1 上的电负性基团倾向于直立键,这在控制糖吡喃式的优势椅式构象上非常重要,下面的一些观察就说明这一点,**1.52** 是 X=Cl、F 时的优势构象,而在 **1.53** 中,所有基团都在直立键[24]。另外,如 Lemieux 指出的,当 C-1 连有偶极方向相反的基团时,会出现逆端基异构现象(reverse anomeric effect)。在 **1.54** 中,吡啶正离子基团由于极性和立体位阻的双重效应而使其位于平伏键,这种加合的效应大于三个直立键的乙酰氧基的位阻效应。因此,**1.54** 就是该化合物 D_2O 中的优势构象[25~27]。

$^{4}C_1$　$^{0}H_5$　$^{5}H_0$　$^{1}C_4$

扭曲的 $^{4}C_1$　扭曲的 $^{1,4}B$　$^{1,4}B$　$B_{1,4}$

图 1.12　α-D-葡萄吡喃糖的构象表示

1.52　**1.53**　**1.54**

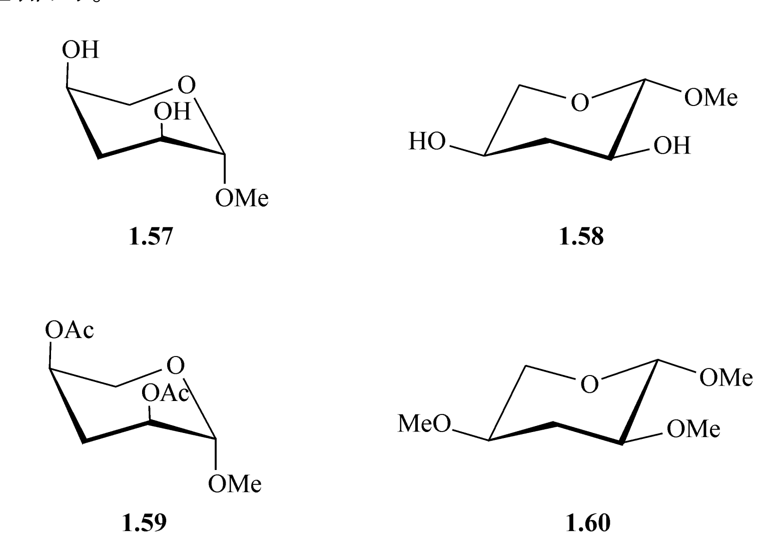
1.55　**1.56**

四乙酰基 β-D-核吡喃糖在 $(CD_3)_2CO$、室温下测定的 ^{1}H NMR 图表明，该化合物既不是 $^{4}C_1$ 构象，也不是 $^{1}C_4$ 构象，而是两者之间的一个构象，在温度降低时，这个平均构象分成为两个构象 **1.55** 和 **1.56**，比例为 1∶2，所以，在室温下，谱图是这个时间内的平均值，因为环的翻转太快，以至于无法分辨出单个的构象[28]。

虽然对 **1.52**（X＝OAc）在室温下能检出 20％的直立键式，但当温度到 84℃时就检不出来了，说明构象平衡与温度有关。

构象的可变性与反应性相关，在需要时，一个化合物能以非优势的、但可接受的构象参加反应。例如，烷基葡萄糖苷在 C-6 上连有一个好的离去基团时，用碱处理，能得到 3,6 缩水的化合物，尽管在葡萄糖苷的优势构象 $^{4}C_1$ 中，C-6 与 O-3 是不易接近的，它们必须在 $^{1}C_4$ 的构象下反应（见 3.6.3 节），这个过渡态的形状是能接受的。

对某些化合物，其两种椅式的能量差别不大，溶剂对两种椅式的平衡影响很大。比如，3-脱氧-β-L-赤藓⁻吡喃戊糖在 CH_3Cl 中主要是 $^4C_1$ 构象 **1.57**，而在水中则主要是 $^1C_4$ 构象 **1.58**，这是由于在极性强的水中端基异构效应被削弱了。另外，由于在构象 **1.57** 中羟基间的氢键作用被羟基和水之间的氢键作用代替了。对化合物 **1.59**，不管在什么溶剂中都是 $^4C_1$ 构象，而它的类似物 **1.60** 则主要是所有取代基都在平伏键的构象[29]。由此可以得到一个结论，即环上取代物的电子密度决定它们之间的相互排斥，在 **1.60** 中甲氧基的氧原子的电子密度较高，相互排斥较强，与此相反的是，**1.52**～**1.54** 中乙酰氧基是吸电子的，因此，这样的基团能以顺式直立键的位置排列。



(2) 构象的测定及其自由能

理论上，NMR 是测定糖在溶液中构象的理想方法，大多数的醛五糖及醛六糖在水中的构象都已经被测定，如表 1.1 所示。X 射线衍射是测定糖构象的另一种方法，但它仅局限于结晶样品的测定。值得注意的是，吡喃糖在溶液和在结晶状态的构象往往相同(虽然不是全相同)。

第一个在糖化学中应用于测定构象的化学方法，是测定铜铵离子与各种糖的二醇形成的络合物的旋光及电导率，这个先驱的工作[30]为后来的工作奠定了基础，并且确立了控制糖优势构象的因素。像其他的化学方法一样，这个方法招致了批评，因为它不能保证所加入的化学试剂与糖络合时，糖的构象不改变。于是，人们更倾向于用物理的方法来测定。

另外一个方法可用来测定水溶液中的构象[31]，这个方法是推理式的，而不是真正做实验，但此方法的预测值和实际观察值的一致性较好(见表 1.1)，确实可与一些实验方法相比。在此方法中，对吡喃糖每一对椅式的构象的不稳定性做了定量地估价、总结和比较，提出假如能量的差别大于 2.9kJ/mol(相当于平衡时比例约 3∶1)，更稳定的就是优势构象。在表 1.1 中，列出了影响吡喃糖环不稳定的因素，以及对水溶液中总能量的贡献。

表 1.1　在水溶液中影响吡喃环不稳定的因素

相互作用	影响/(kJ/mol)
$O_{axial}—H_a$ [1)]	1.9
$C_a—H_a$ [1)]	3.8
$O_a—O_a$ [1)]	6.3
$C_a—O_a$ [1)]	10.5
$O—O_{gauch}$ [2)]	1.5
$C—O_g$ [2)]	1.9
端基异构效应(C-2[3)]上有平伏键的羟基)	2.3
端基异构效应(C-2[3)]上有直立键的羟基)	4.2
端基异构效应(C-2 及 C-3[3)]上有直立键的羟基)	3.6
端基异构效应(C-2 及 C-3[3)]上没有羟基)	3.6

1) 指吡喃环同一侧 1,3 直键的相互作用。

2) 指相邻碳的取代基两面角约 60°的相互作用,对于平伏键-平伏键及平伏键-直立键不做区别。

3) 2-脱氧醛糖的值稍低于在非极性溶剂中对 2-烷氧基四氢吡喃的测定值,这是可以预期的,因为在 C-2 上引入直立键的、电负性的羟基会产生新的偶极,能进一步稳定直立键的端基异构体。当 C-2、C-3 的羟基都是直立键时,它们对端基异构效应的影响相互抵消了。

作为应用这个表的一个例子,对 α-及 β-D-阿卓吡喃糖 **1.61** 和 **1.62** 的构象进行了计算。在 α-D-阿卓吡喃糖 **1.61a** 的 $^4C_1$ 构象中,不稳定的影响是 $O_a-O_a+3(O_a-H_a)+O-O_g+C-O_g=6.3+5.7+1.5+1.9=15.4$(kJ/mol)。对 **1.61b** 的 $^1C_4$ 构象,不稳定的影响是 $O_a-H_a+3(O-O_g)2(C_a-H_a)+C-$平伏键 OH 影响的端基异构效应$=1.9+4.5+7.6+2.3=16.3$(kJ/mol)。由于用这个方法测定的两个椅式构象 **1.61a** 和 **1.61b** 的稳定性差别很小,就这两个构象而言,应该说没有优势构象。对 β-D-阿卓吡喃糖的一对椅式构象,**1.62a** 的 $^4C_1$ 构象和 **1.62b** 的 $^1C_4$ 构象,计算结果差别就比较大。对 **1.62a**,相互作用的能量是 14.2kJ/mol,而对 **1.62b**,相互作用的能量是 22.6kJ/mol。可以得出结论,β-异构体 **1.62a** 在溶液中会接受 $^4C_1$ 构象,NMR 测定证实了这些结论。表 1.2 列出了计算的和观察到的醛糖的优势构象[12,31]。

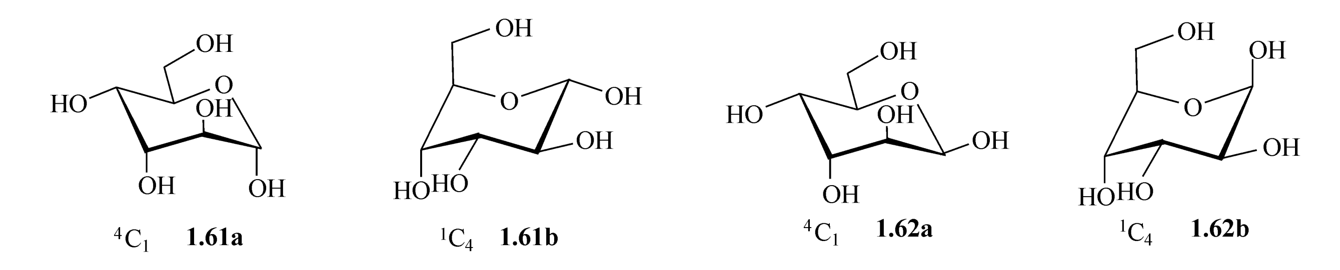


表 1.2 D-吡喃式醛糖的两种构象能量差计算值、预期的和观察到的优势构象

D-吡喃式醛糖	$\Delta G(^1C_4—^4C_1)$ /(kJ/mol)	优势构象	
		预期的	观察到的
α-核糖	+0.42	—[1]	—[1]
β-核糖	+2.51	—	—
α-阿拉伯糖	−4.81	$^1C_4$	$^1C_4$
β-阿拉伯糖	−2.09	—	—
α-木糖	+6.90	$^4C_1$	$^4C_1$
β-木糖	+9.62	$^4C_1$	$^4C_1$
α-来苏糖	+2.30	—	—
β-来苏糖	+4.39	$^4C_1$	$^4C_1$
α-阿罗糖	+6.07	$^4C_1$	$^4C_1$
β-阿罗糖	+12.97	$^4C_1$	$^4C_1$
α-阿卓糖	+0.84	—	—
β-阿卓糖	+8.37	$^4C_1$	$^4C_1$
α-葡萄糖	+17.36	$^4C_1$	$^4C_1$
β-葡萄糖	+24.89	$^4C_1$	$^4C_1$
α-甘露糖	+12.76	$^4C_1$	$^4C_1$
β-甘露糖	+19.66	$^4C_1$	$^4C_1$
α-古洛糖	+3.14	$^4C_1$	$^4C_1$
β-古洛糖	+10.04	$^4C_1$	$^4C_1$
α-艾杜糖	−2.09	—	—
β-艾杜糖	+5.44	$^4C_1$	$^4C_1$
α-半乳糖	+14.43	$^4C_1$	$^4C_1$
β-半乳糖	+21.97	$^4C_1$	$^4C_1$
α-塔罗糖	+9.83	$^4C_1$	$^4C_1$
β-塔罗糖	+16.74	$^4C_1$	$^4C_1$

1) 表明被测的两个椅式构象没有可比的稳定性，或 NMR 法测定不出优势构象。

对有柔顺构象的六元环化合物而言，更适当的是考虑构象平衡而不是某种优势构象，虽然在原则上，所有对构象平衡有贡献的构象都应加以考虑，但我们的注意力往往只局限于两个椅式。NMR 测定的偶合常数和化学位移常用于吡喃化合物的$^4C_1$ 和$^1C_4$ 构象的估算，表 1.3 列出的是对全取代的戊吡喃糖的估算。由表 1.3 可以看出端基异构效应对 β-D-木吡喃糖构象的影响。

表 1.3 D-戊吡喃糖衍生物在31℃时$^4C_1$构象的百分比

构型	三-O-乙酰吡喃糖甲基苷	全乙酰吡喃戊糖	三-O-乙酰吡喃糖基氯
α-核糖	65[1)]	77[1)]	—
β-核糖	39[1)]	43[1)]	6[2)]
α-阿拉伯糖	17[2)]	21[2)]	—
β-阿拉伯糖	3[1)]	4[1)]	2[2)]
α-木糖	98[1)]	98[1)]	98[2)]
β-木糖	81[1)]	72[1)]	21[2)]
α-来苏糖	83[1)]	71[1)]	91[2)]
β-来苏糖	58[1)]	39[1)]	—

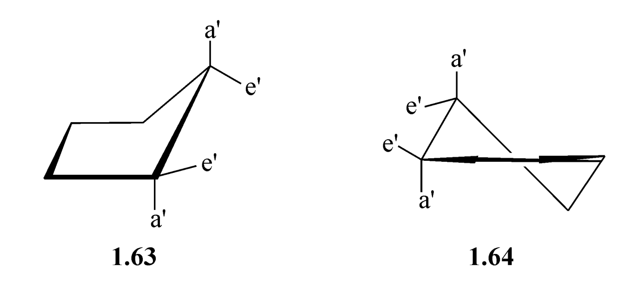
1）在 Me_2CO-d_6 中测定。

2）在 $CDCl_3$ 中测定。

1.3.2 饱和的五元环

1.3.2.1 环戊烷和取代的环戊烷

虽然在平面的五元环中两面角张力不大，但是所有的顺式的氢原子都是互相遮蔽的，因此，这个构象相对于褶皱的构象仍然不是优势的。所有的测量结果都与此相符，因此取代的五元环或者是处于信封状的构象 **1.63**，其中四个原子在一个平面上，一个原子在平面外；或者是处于扭曲的构象 **1.64**，其中三个原子在一个平面上，另外两个原子分别处于平面的上方和下方。其环外的键也像环己烷一样，也分为直立键和平伏键，不过被称为类直立键(quasi-axial a′)和类平伏键(quasi-equatorial e′)，取代物也是倾向于处于平伏键。单取代的环戊烷的稳定构象是取代基处于环外原子的平伏键上。1,2-顺式二取代的环中，两个基团的相互作用能被这部分的分子变形降低了。1,3-顺式二取代的环，基团处于信封构象的环外原子的类平伏键上以减少相互作用能，因而比反式异构体稳定。

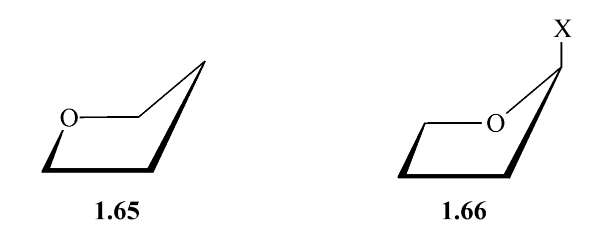


对多取代的化合物的，大的基团总倾向于处于类平伏键，但基团之间互相错开

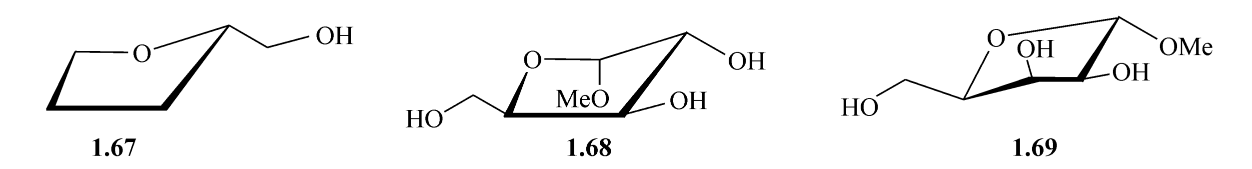
的程度,总是不如六元环中错开的那样好。因此,取代的五元环不如六元环稳定。进一步说,由于对五元环不同的信封构象及各种扭曲构象之间的能量势垒比六元环各种构象之间的能量势垒小,因此,五元环的衍生物的各种构象之间容易发生快速的转换。

1.3.2.2 四氢呋喃、取代的四氢呋喃以及呋喃式的糖

四氢呋喃、取代的四氢呋喃以及呋喃式的糖这些化合物都不是平面构象。X 射线衍射、NMR 测定的结果表明,它们主要是信封式构象(E)及扭曲式构象(T)。对四氢呋喃本身,由平面构象到环上氧原子部分的变形,要比到 C-3 部分的变形释放的张力要小,因此,C-3 部分变形的构象 **1.65** 能量最低,对取代的化合物也倾向于接受这种构象。



在端基碳上连有电负性基团的四氢呋喃也会有端基异构效应,其优势构象为 **1.66**(^2E),大的取代基倾向于处在类平伏键如 **1.67** 所示。对 α-D-木呋喃糖甲基苷,优势构象为 **1.68**(^2E),而对 α-D-来苏呋喃糖甲基苷,优势构象为 **1.69**(E_4)[32],对大多数的核苷,由于其 2,3-位是顺式羟基,其优势构象为^3E,以减少基团之间的相互作用。



1.3.3 直链式的糖

在直链式的化合物中,基团之间的相互作用通过碳链接受平面的、锯齿形的构象而减少。X 射线衍射、NMR 测定的结果表明,这个规律对糖类的衍生物也适用,但当存在 1,3-顺式的取代基时,变形就发生了。因此,甘露糖醇 **1.70** 的构象为 **1.71**,但葡萄糖醇 **1.72** 在锯齿形的构象 **1.73** 中,C-2 与 C-4 上的羟基是顺式,在结晶和溶液中,实际的构象是 **1.74**,其中 C-2—C-3 键旋转了 120°,以避免两个羟基相互的作用[33]。

1.70　1.71　1.72　1.73　1.74

在直链化合物中 1,3-顺式取代物之间的关系,就相当于六元环中 1,3-二直立键取代物之间的关系。因此,在直链化合物中一对 1,3-顺式二直立键的乙酰氧基的位置关系,就像六元环中 1,3-二直立键的位置关系一样。乙酰氧基和羟基相比,对锯齿形的构象影响要小。

对取代的直链化合物,有一个重要的规则:用 Fischer 投影式代表的构象往往与实际的优势构象相差很大。可用一个例子说明,容易氧化顺式 α-二醇的高碘酸离子,攻击苏式二醇比赤式二醇更容易,因此,D-甘露醇 **1.70** 在 C-3—C-4 处的键比在 C-2—C-3 和 C-4—C-5 处的键更容易断裂。类似的是,苏式 2,3-丁二醇 **1.75a**～**1.75c**(Fischer 投影式、锯齿形式及 Newman 投影式)与硼酸酯络合得到环状的络合物,比赤式的 2,3-丁二醇 **1.76a**～**1.76c** 要容易(见图 1.13)。由以上例子及图 1.13 可以看出,对取代的直链化合物,锯齿形式及 Newman 投影式比 Fischer 投影式更接近化合物的实际的优势构象。

1.75a　1.75b　1.75c　1.76a　1.76b　1.76c

图 1.13　丁二醇的构象

1.3.4　环外原子上取代基的定向

随着分析方法的进步,特别是 X 射线衍射、NMR 以及分子模型的计算,已经能够更详尽地研究糖分子的构象,即能详尽地研究糖环上氧和碳原子上连着的原子和基团的方向。有时还能根据相邻环境的性质推测 O—H 键的方向[34],但是重要的发现是对吡喃环端基上氧原子上基团定向的研究,Lemieux 对外端基异构现象(*exo*-anomeric effect)做出了很大的贡献,该效应在有机化学上也是很重要的概念,主要是关于 C-1 上的 O—R 键的取向。我们知道,C-1 上的 O—R 键以及 O-1

上的两个未成键的电子对 A 和 B 的取向，应该是四面体中三个键的取向，如 **1.77** 的构象式或 Newman 投影式所示，而且 O—R 键、电子对 A、电子对 B 应该与 C-1—O-5、C-1—C-2 及 C-1—H-1 成互相交叉(*gauche*)的关系，如 Newman 投影式所示。这样，在单键能够自由旋转的情况下，C-1 上的 O—R 键有三个可能的取向，取向的第 1 选择是 **1.77** 的构象式或 Newman 投影式所示的取向，因为在这种取向下，立体位阻和静电效应都比较适宜，O-1 上突出纸面的电子对 B 的轨道与 C-1—O-5 键成反式共平面的关系(见 Newman 投影式)，被 n-σ^* 轨道(O-1 的未成键电子对 B 的轨道 n 与 C-1—O-5 键的反键轨道 σ^*)的离域作用所稳定，因此这个构象最稳定。C-1 上的 O—R 键的第 2 种可能的选择是 O—R 键取 **1.77** 中电子对 A 的取向，但是由构象式看出，这个取向的位阻很大，因为处于吡喃环的下方，与吡喃环上取代基的不利的相互作用，使得这个位置不可取。C-1 上的 O—R 键的第 3 种可能的选择是 O—R 键取 **1.77** 中电子对 B 的取向，但是由 **1.77** 的 Newman 投影式看出，这个取向会使 O—R 键与 C-1—O-5 键的偶极矩有相同的取向，从静电效应看是不利的，因此这个位置也不可取。

对平伏键的 C-1 上的 O—R 键，也有三种选择，而 **1.78** 的构象式或 Newman 投影式所示的取向，是最适宜的，因为电子对 B 的轨道与 C-1—O-5 键也成反式共平面的关系，被 n-σ^* 轨道的离域作用所稳定。如果 O—R 键取 **1.78** 中电子对 B 的取向，会使 O—R 键与 C-1—O-5 键的偶极矩有相同的取向，从静电效应看这个位置不可取。如果 O—R 键取 **1.78** 中电子对 A 的取向，位阻大，也不可取。以上论述表明，糖端基上的环外 C—O 键的旋转有相当的势垒[35,36]，C-1 带有直立键和平伏键的糖苷分别有自己的优势构象。而且无论是优势构象 **1.77** 还是优势构象 **1.78**，它们构象的稳定性，都依赖于 O-1 上的一对未成键电子轨道与 C-1—O-5 键的 σ^* 轨道的相互作用(或称反式共平面的效应)。由于 O-1 处于环外，我们称这种效应为外端基异构效应(*exo*-anomeric effect)。我们在前面曾经谈过端基异构效应(anomeric effect)，是讲环上氧原子 O-5 的一对未成键电子轨道与直立键 C-1—O-1 键的 σ^* 轨道的相互作用，为与外端基异构效应相区分，我们又把原来所说的端基异构效应称内端基异构效应(endo-anomeric effect)。外端基异构效应对 C-1 平伏键的取代物尤其重要，见图 1.14。

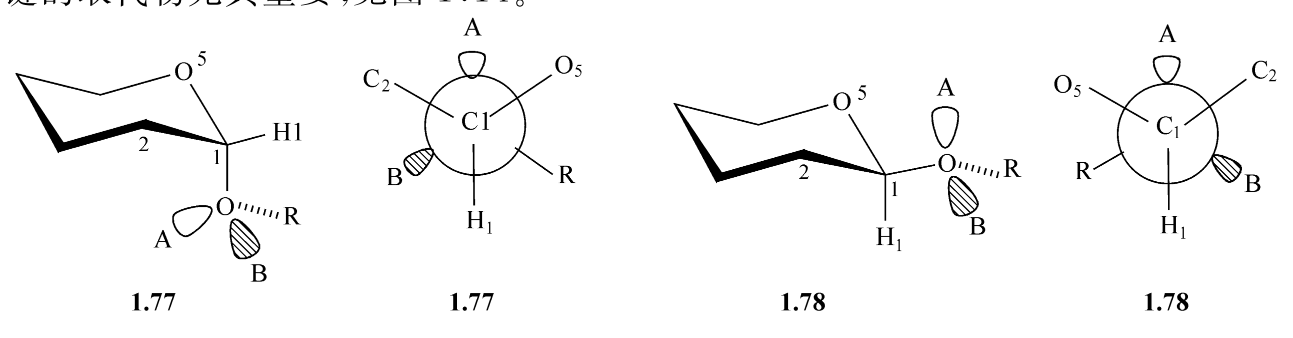


图 1.14 外(*exo*)端基异构效应

认识这个因素对了解寡糖在溶液中的构象及其生物功能非常重要，为测定一个糖单元和与其相连的糖单元之间的连接，必须在 **1.79** 中引入 φ 和 ψ 两个角度。虽然前者只限于外端基异构效应，但对 ψ 的限制也很重要，因此很多双糖和寡糖都有比较刚性的构象，对它们构象的了解有助于认识它们的功能。

对1,6-连接的双糖 **1.80**，其立体化学更不易限制，因为又多了 C-5—C-6 键的旋转（定义为 ω），对所有的在 O-6 有取代的 D-型糖，沿此键对称的方向用 **1.81**～**1.83** 表示，分别为 *tg*（*trans*/*gauche* H_5—H_6 的关系）、*gt* 和 *gg*。因此，C-4 上的平伏键氧原子（如葡萄糖）与 O-6 的作用使 **1.81** 的构象不稳定。另外，C-4 上直立键氧原子（如半乳糖）与 O-6 的作用使 *gg* 的构象异构体 **1.83** 最不稳定[37,38]，见图 1.15。

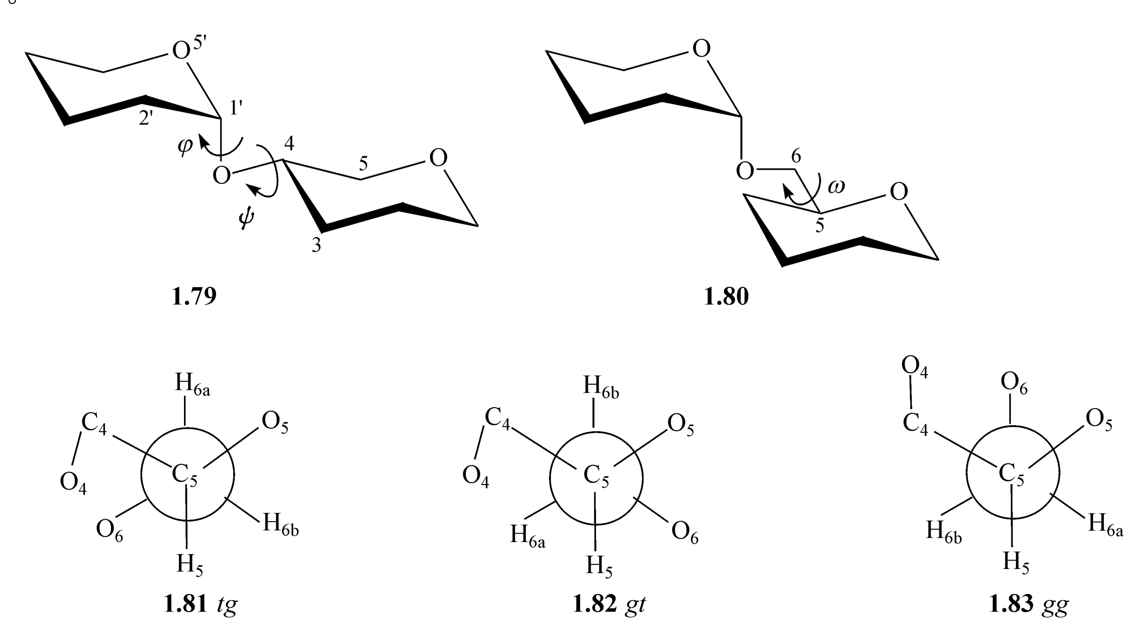


图 1.15　双糖的构象

核苷及核苷酸是核酸的重要组分，同样存在糖环上取代基转到哪里最稳定的问题，核苷酸如腺苷 5′-phosphate（**1.84**，R＝PO_3H_2）的优势构象是碱基与糖环处于反式（碱基部分要远离 C-5′），而 C-4′—C-5′键处于 *gg* 关系。脯啉的核苷在 O-5′上没有取代基，因此更柔顺，腺苷 **1.84**（R＝H）有 60％的顺式旋转异构体，其中碱基是朝向羟甲基的[39]。另外，嘧啶的类似物的优势构象是碱基 C-2 上的羰基远离 C-5′。

1.84

溶剂对构象的影响非常大，Lemieux 特别强调了对内端基异构效应和外端基异构效应[36]、分子构象、取代基的构象及旋光的影响，此点应牢记。

1.3.5　单糖的性质与构象的关系

所有的物理性质、化学性质及生物化学性质都取决于糖分子的形状，因此贯穿于本书的一个要点就是构象。在此并不是要充分地谈糖分子构象的重要性，而是要谈构象与糖的哪些性质有关。

吡喃式化合物的平衡很大程度上是取决于环上取代基之间直立键-平伏键的关系，因此，吡喃糖的 α/β 比例是由溶剂化的 C-1 上的羟基的立体特性决定的。类似的是，不同的糖及其衍生物之间的平衡是如下控制的：当 α-D-葡萄吡喃糖-1-磷酸酯(**1.85**)及半乳糖的类似物 **1.86**，用叉向异构酶使它们平衡时，有平伏键 C-4 取代的葡萄糖占优势(75%)[40]。同样的，氨基葡萄糖 **1.87** 与其甘露糖的异构体 **1.88** 在叉向异构酶存在时，**1.87** 在平衡的溶液中占 **80%**[41]。

1.85 ⇌(叉向异构酶) **1.86**

1.87 ⇌(交叉异构酶) **1.88**

官能团的活性在很大程度上依赖于构象，吡喃糖的 C-1 平伏键上的羟基比直立键上的羟基更容易被氧化；相反，C-2、C-3 及 C-4 上的羟基，在铂催化下直立键的羟基比平伏键的羟基更容易被氧化。C-1 糖苷键的水解速度也是平伏键快于直立键，用臭氧或 CrO_3 的乙酸溶液能选择性地氧化平伏键的 C-1-甲基苷。许多反应，包括游离基反应，也依赖于 C-1 是平伏键还是直立键。平伏键的 C-1 羟基比直立键的更容易被酯化，而直立键的离去基团也不容易被亲核试剂取代，环状原酸酯水解时，得到的羟基酯的酯基位于直立键上。

糖及其衍生物光谱学的特性以及旋光性都与其构象有关，色谱的性质也一样。具有稳定构象化合物在纸色谱中一般移动较慢，我们假定这是由于该化合物具有平伏键的羟基，而平伏键的羟基比直立键的更容易水合，因而亲水性增加，所以在纸色谱中移动较慢。但是半乳糖及阿拉伯糖是例外，它们有直立键的羟基，却移动较慢，原因不详。

在糖的存在和它们环的稳定性之间似乎也有联系，D-葡萄糖有个最稳定的构

象，其在自然界的分布也最广，D-半乳糖和D-甘露糖各有一个直立键的羟基，分布比葡萄糖次之，也与此规律相符。D-阿罗糖虽然也只有一个直立键的羟基，但分布稀少，其他的己糖就更少。这些发现并不是非常重要，但葡萄糖在自然界中的丰富度与其在生物化学中的核心作用是相关的。

1.4　溶液中的糖

1.4.1　变旋

一个糖的结晶具有单一的构象，将其溶于DMSO中，整体的形状仍能维持。但是如果溶于水中，情况就不同了，半缩醛的环能够打开，形成不同的环及端基异构体[42,43]。这个平衡过程伴随着旋光度的变化，称之为变旋，它服从一级动力学规律，如对葡萄糖、甘露糖、木糖，在平衡时，仅主要给出两个吡喃糖，但对核糖和阿卓糖，平衡时含有相当量的呋喃糖，其变旋不再服从一级动力学规律。

从机制上看，变旋应该经过直链式的状态，如图1.16所示，α-与β-D-葡萄糖的转换是通过酸或碱催化的，用^{18}O标记了O-1的D-葡萄糖，在变旋的过程中，基本保留了这个标记，因此可以推断出一个直接取代的机制。同样，由于有此证据，排除了直链式水合醛的中间体的机制。

图1.16　吡喃糖端基异构体的平衡

2,3,4,6-四-*O*-甲基葡萄糖在吡啶和间二苯酚中变旋得很慢，但在二者的混合溶剂中，变旋又非常快，表明变旋需要酸性和碱性的催化剂，二羟基吡啶是有效的、集酸、碱性于一身的催化剂。

图1.17列出了葡萄糖在变旋中可能涉及的直链式的醛，它能够环合分别形成呋喃环、吡喃环以及七元环，同时也能被溶剂化而得到直链式的水合物，因此，糖水溶液中的平衡位置必须加以考虑。

图 1.17 葡萄糖的直链式与环状异构体的平衡

1.4.2 对平衡的描述[44,45]

平衡时各个组分所占的比例能用 NMR 谱进行检测。^{13}C NMR 谱的测定对少量组分尤为重要,而对分析不带端基异构 H 的酮糖的溶液,^{13}C NMR 谱的重要性更是无法估量,表 1.4 列出了对醛糖、酮糖的分析结果。

表 1.4 糖的水溶液在平衡时各组分的比例

糖	环状结构					
	温度/℃	α-吡喃式/%	β-吡喃式/%	α-呋喃式/%	β-呋喃式/%	直链式/%
核糖	31	21.5	58.5	6.5	13.5	0.05
阿拉伯糖	31	60	35.5	2.5	2	0.03
木糖	31	36.5	63	＜1	＜1	0.02
来苏糖	31	70	28	1.5	0.5	0.03
赤式酮戊糖	20	—	—	62.8	20.4	16.8
苏式酮戊糖	20	—	—	18.1	62.3	19.6
阿罗糖	31	14	77.5	3.5	5	0.01
阿卓糖	22	27	43	17	13	0.04
葡萄糖	31	38	62	—	0.14	0.02

续表

糖	环状结构					
	温度/℃	α-吡喃式/%	β-吡喃式/%	α-呋喃式/%	β-呋喃式/%	直链式/%
甘露糖	44	64.9	34.2	0.6	0.3	0.005
古洛糖	22	16	81	—	3	—
艾杜糖	31	38.5	36	11.5	14	0.2
半乳糖	31	30	64	2.5	3.5	0.02
塔罗糖	22	42	29	16	13	0.03
阿罗酮糖	27	22	24	39	15	0.3
果糖	31	2.5	65	6.5	25	0.8
山梨糖	31	93	2	4	1	0.25
塔革糖	31	71	18	2.5	7.5	0.3

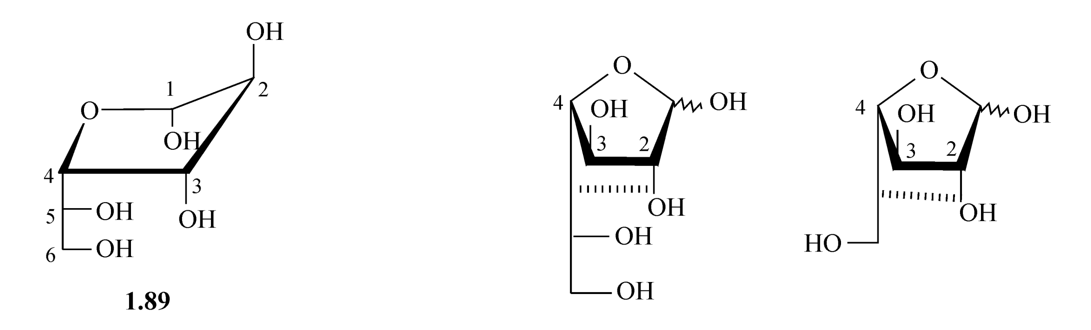
很明显,环状的构象大大优于直链式的构象,而六元环的构象又优于五元环的构象。由于五元环的构象中,永远存在互相交叉的作用,因此能量较高,可能性就较小。但当取代基的模式适合时,呋喃环也是重要的存在形式,如对艾杜糖、塔罗糖、阿罗酮糖,但它们同样也有相对稳定的吡喃糖的构象。图1.16和图1.17分别描述了葡萄吡喃糖端基异构体的平衡和葡萄糖的直链式与环状异构体的平衡。

对水溶液中的化合物,必须考虑它们的溶剂化,否则无法真正了解它们的状态。对糖在水溶液中平衡的研究表明,带有平伏键羟基的吡喃环的化合物与水结合紧密,因此更稳定,所占的比例高。随着温度的上升,β-D-葡萄糖的比例降低,α-异构体的比例增加,同时呋喃环的比例增加(82℃时0.6% α-,0.7% β-)。相似的是,D-果糖在80℃时组成10% α-呋喃式及32% β-呋喃式,仅有3%的直链式。进一步的研究发现,加入有机溶剂或羟基被衍生化、或移除羟基,减少了水合作用,都能增加呋喃式的比例。将葡萄糖C-3或C-2脱氧,得到相应的脱氧糖,在D_2O中平衡时呋喃式的构象分别占到20%及16%。

总起来说,立体效应和端基异构效应是两个重要的因素,它们控制着α-吡喃糖和β-吡喃糖的比例。由表1.4可见,C-2位有平伏键的羟基时(如木糖、葡萄糖),端基异构效应的影响由于溶剂化而减弱,减少了α-吡喃糖的比例。再加上立体位阻因素,更使C-1基团容易处于平伏键,增加了β-吡喃糖的比例。但当C-2有直立键的羟基时(如来苏糖、甘露糖),C-1的端基异构现象被大大强化,可能是由于C-1和C-2的C—O键的偶极相互作用更有利于直立键。此外,直立键的端基异构体比平伏键的异构体的邻位交叉(*gauche*)相互作用小,这也使它更稳定,因此

增加了 α-吡喃糖的比例。

在大多数情况下,呋喃糖的 α/β 平衡有利于 1,2-反式的异构体,因为 1,2-顺式的相互作用使呋喃环更不稳定。但是,对 D-艾杜糖而言,1,2 反式的 α-呋喃糖 **1.89** 不如 β-异构体稳定,表明在其 C-3 和 C-1 的羟基的存在着使不稳定的相互作用。值得思考的是,半乳糖和阿拉伯糖的平衡中,呋喃糖的比例都很低,这可能是由于它们在呋喃式中,C-2、C-3 和 C-4 都处于反式的关系,在 C-2 与 C-4 之间存在着类似的 1,3-互相排斥作用,如下结构式中虚线所示。



1.89

由于直链式的比例太低,难于用紫外吸收光谱检测醛基。但是^{13}C NMR、圆二色谱、极谱的测定能解决这个问题。酮糖更容易形成带有游离羰基的直链式,亲核试剂对酮糖羰基的进攻比对醛糖羰基的进攻更难。因此,对酮戊糖,它环化时仅形成部分呋喃式,直链式很容易被观察到。

直链式醛糖的水合物只能用高灵敏度的方法做微量的检测,而酮糖的水合物至今尚未被检出。同样的是,从来没有检出过四元环的酮糖,因此,2,3,4,5-四-*O*-甲基-D-葡萄糖部分是以直链式 **1.90** 存在,而部分是以环状形式 **1.91** 存在的。

OMe OH OMe O MeO OMe ⇌ O OMe OH MeO OMe OMe

1.90 **1.91**

1.5 单糖的来源

一般的单糖可以很容易地由天然的来源得到,但有些单糖并不易得。D-葡萄糖在生物化学中起着核心作用,大量的以双糖和多糖的方式存在,是最容易得到的单糖。在自然界中生物化学反应可以把葡萄糖方便地转化为 D-半乳糖,D-甘露糖,D-、L-阿拉伯糖,D-木糖,这些糖同样也存在于多糖中。D-核糖在核苷酸的糖中起着核心作用。阿拉伯糖在植物中更多的以 L-构型存在。虽然其他的几种糖也有重要的生物化学作用,但它们的量相对很小,在自然界中不易得到。有些糖要通

过合成的方法得到，可以应用的合成方法有：①用酶转换糖或用酶进行糖的体外合成；②用化学方法转换糖或由非糖体合成糖。

表1.5列出了醛戊糖、醛己糖及酮己糖异构体的价格，指出了D-和L-糖在商业上的可能性。

表1.5　单糖的价格

糖	价格/(美元/g)		糖	价格/(美元/g)	
	D	L		D	L
核糖	0.47	250	艾杜糖	1000	—
阿拉伯糖	0.33	0.33	半乳糖	0.12	500
木糖	0.13	2	塔罗糖	340	1500
来苏糖	2.88	30	赤式酮戊糖	430	—
阿罗糖	200	900	苏式酮戊糖	1350	6800
阿卓糖	700	—	阿罗酮糖	180	—
葡萄糖	0.02	50	果糖	0.05	—
甘露糖	0.45	80	山梨糖	420	0.1
古洛糖	1300	1460	塔格酮糖	—	—

我们将从本书的第7章看到，很多天然产物含有结构改变的糖，最简单的就是脱氧，如L-鼠李糖是6-脱氧的L-甘露糖，有广泛的分布。2-脱氧-D-核糖是核苷酸中的糖，其他的糖中有的含有羧基，氨基。也有酯化的糖，有的糖还把这些变化结合起来，这些重要的化合物在自然界中不易大量得到，化学家就寻找另外的解决途径，通过合成的方法解决。

在这部分，将要简要叙述单糖在自然界如何生产，同时叙述如何用糖和非糖体为原料，合成简单的和结构变化的糖。

1.5.1　单糖及衍生物的生物化学合成

二氧化碳和水在阳光作用下，通过天然方法，用光合作用合成糖，把碳返回到植物中，这在生物学中的重要性是毋庸置疑的。

很简单地说，在光合成中，二氧化碳转移到D-赤式酮戊糖1,5-二磷酸酯(**1.92**)，得到一个不稳定的β-酮酸，接着水解为两个分子的甘油酸(**1.93**)，如图1.18所示。然后还原为D-甘油醛3-磷酸酯，至此后分成两路：一路是与二羟基丙酮磷酸酯缩合，得到D-果糖1,6-二磷酸酯(**1.94**)；另一路是通过酮戊糖5-磷酸酯到酮戊糖1,5-二磷酸酯(**1.92**，见图1.19)。这些过程的细节是Calvin发现的，他获得了1961年诺贝尔化学奖，过程中涉及几个中间体，包括四碳和七碳的化合

物[46]。每一步反应都是用一个特殊的酶催化的,而这些反应在有机化学中都是熟知的过程,如羟醛缩合。由 D-果糖-1,6-二磷酸酯(**1.94**)、D-葡萄糖-1-磷酸,就能得到葡萄糖这个分布最广泛的糖。

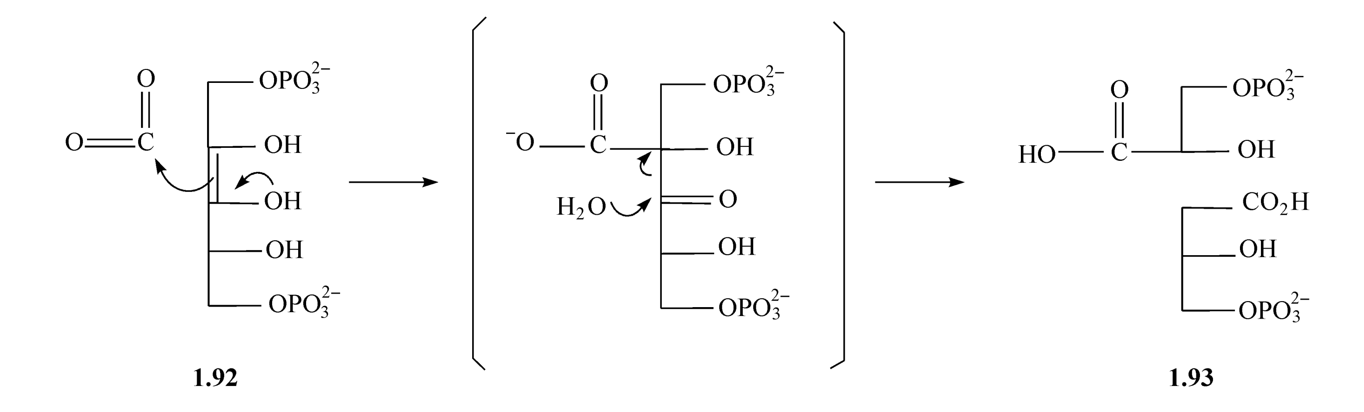


图 1.18　糖的生物化学合成

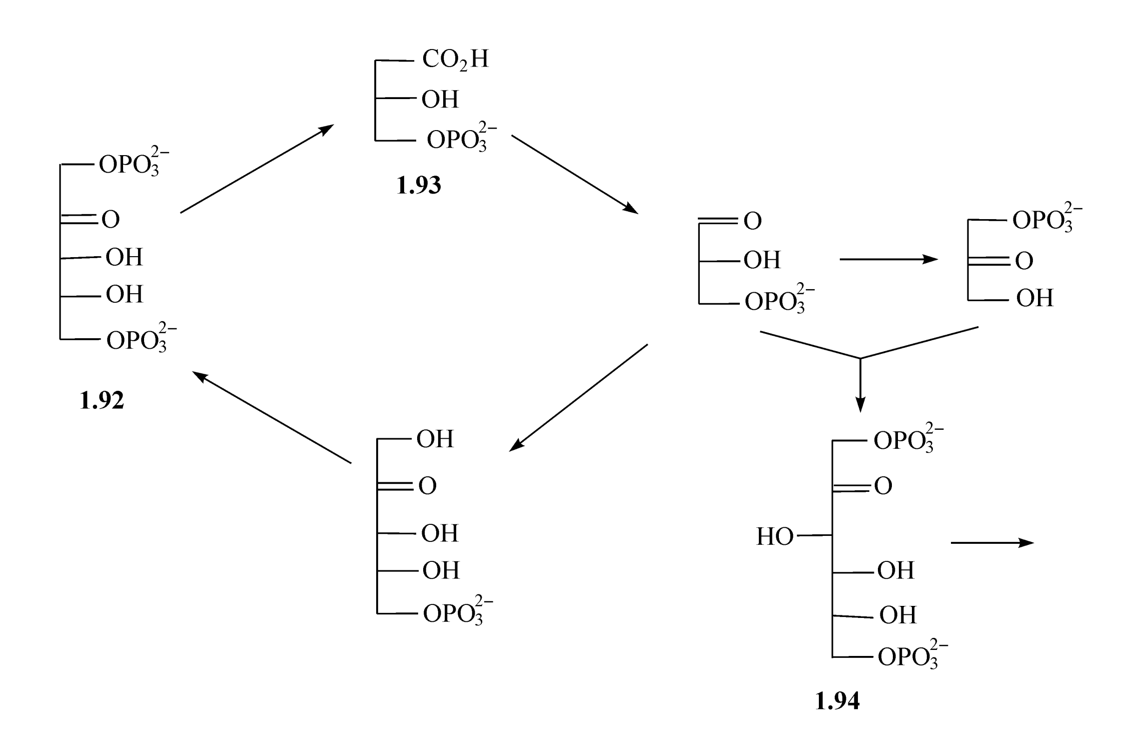


图 1.19　糖的生物化学合成

光合成的过程被植物和一些微生物利用。糖基代谢的逆过程被动物和一些微生物用来合成葡萄糖。通过这个过程,丙酮酸的烯醇磷酸酯能由蛋白质和脂肪的原料得到,并能通过生物合成的途径变成糖。

自然界用一个非常奢侈的方法进行糖的互相转换,大多数是用核苷二磷酸糖,特别是脲核苷二磷酸葡萄糖(UDPG),它由 α-D-葡萄糖-1-磷酸得到。在 UDPG 中的 D-葡萄糖能被酶催化异构为 D-半乳糖(C-4 叉向异构化),或被氧化为葡萄糖醛酸(C-6 氧化),然后脱羧转变为木糖。但是,更复杂的变化也能发生,如葡萄糖通过 C-6 脱氧,以及 C-4、C-5 的构型转换变成了 L-鼠李糖。用这样的方法,常见的

D-型糖能转变为稀有的L-型糖，L-伊德糖醛酸即可由D-半乳糖醛酸通过C-4、C-5的构型转换而得到，L-阿拉伯糖也可由D-半乳糖醛酸脱羧而得。

原则上，糖苷键能从糖苷酶解及磷酸酶解的逆反应而得，但现在认为，天然的糖基化反应主要也是通过核苷二磷酸酯进行，如下反应式所示

核苷二磷酸酯糖＋ROH ⟶糖—OR＋核苷二磷酸酯

脲核苷二磷酸葡萄糖(UDPG)通过以下反应式制备

UDPG

通过这个一般的过程，天然的糖苷如双糖能通过游离糖的糖基化得到，也能由糖的磷酸酯糖基化得到，如下面两个反应式所示

UDPG＋D-果糖⇌蔗糖＋UDP

UDP半乳糖＋D-葡萄糖磷酸酯⇌乳糖磷酸酯＋UDP

多糖的生物合成基本上是相同的，但需要寡糖前体为受体，糖原的合成如下所示

前体＋UDPG ⟶Gα-前体＋UDP

体系中有一个酶能催化α-(1→4)键的生成，而另一个酶负责在6-位糖基化，这样就能够合成糖原。纤维素的生物合成和其他多糖的生物合成类似，主要是用脲核苷二磷酸。但是淀粉的合成是靠鸟核苷二磷酸。

不是所有的糖都能用核苷二磷酸酯合成，例如，2-乙酰胺基-2-脱氧-葡萄糖是由D-果糖6-磷酸酯得到，用谷氨酸的酰胺基作为氮源，且产品是用乙酰基共用酶A进行乙酰化。*N*-乙酰基唾液酸的9-磷酸酯，是由2-乙酰胺基-2-脱氧-D-甘露糖-6-磷酸酯和丙酮酸的烯醇磷酸酯缩合而得到的。

对L-抗坏血酸(维生素C)**1.97**的生物合成，自然界是用D-葡萄糖，然后是D-葡萄糖醛酸**1.95**，**1.95**转化为L-古洛糖酸的γ-内酯**1.96**，接着还原C-1。氧化**1.96**的C-2得到烯二醇产物**1.97**。

1.95　**1.96**　**1.97**

1.5.2　单糖的体外酶合成

虽然生物化学的方法还没有真正的成为实验室和生产中所用的制备糖的方法,但用酶把淀粉转化为葡萄糖,以及用酶把葡萄糖转化为高甜度的果糖,已经成为工业上用的方法。在有机化学的传统文献中,迄今还是缺乏用生物化学方法合成糖的例子,毫无疑问这是由于得到纯的酶很困难,且鲜有应用微生物做转换的先例。然而,一个值得注意的例外是用细菌乙酸氧化杆菌进行的反应,该细菌在一个悬浮液中,能在糖醇的“头”部(按 Fischer 投影式)氧化 L-赤式三醇的中心羟基,用这个方法,D-果糖能由 D-甘露醇得到。更有意义的是,由于有些酮戊糖难于用一般方法制备,这个方法就能有效的将 D-阿拉伯糖醇 **1.98** 及核糖醇 **1.100** 分别在克级水平转化为 D-赤式酮戊糖(D-木酮糖)**1.99** 及 L-赤式酮戊糖(L-核酮糖)**1.101**[47](见图 1.20)。

图 1.20　用细菌氧化使戊糖醇转化为酮戊糖

最近的一个重要进展受益于基因工程技术的进步,已经利用这种技术在体外应用糖代谢的酶来合成单糖[48,49],这关系到区选的酰化和去酰化、氧化和糖基化过程[50,51]。很明显,酶的方法和有机合成的方法能够互补,两种方法结合能更有效地合成单糖。

游离糖能够用不同的酶合成,如二羟基丙酮能用 HCN 加成到甲醛,然后再加成到乙醛上来合成,单糖的链因此能够一个碳一个碳地增长。二羟基丙酮的磷酸化能够用激酶在少量鸟嘌呤三磷酸酯存在下进行,等摩尔①的丙酮酸的烯醇磷酸酯能作为磷酸酯的来源。通过三糖磷酸酯异构酶,二羟基丙酮的磷酸酯 **1.103** 能与 D-甘油醛-3-磷酸酯 **1.104** 达到平衡,后者在平衡中是少量的,但是如果是被醛缩酶催化,**1.104** 与 **1.103** 的反应几乎是定量的,得到高收率的果糖-1,6-二磷酸酯(**1.105**)。部分的酸催化水解能得到果糖-6-磷酸酯(**1.106**),与磷酸酯酶反应得到 D-果糖,而用异构化酶就得到葡萄糖-6-磷酸酯(**1.107**),再用磷酸酯酶水解就得到了 D-葡萄糖[52](见图 1.21)。

---

①　等摩尔为已废除物理量的名称,现应为等物质的量。为满足读者的阅读习惯,本书仍保留等摩尔一词的使用,在此特做说明。——出版者

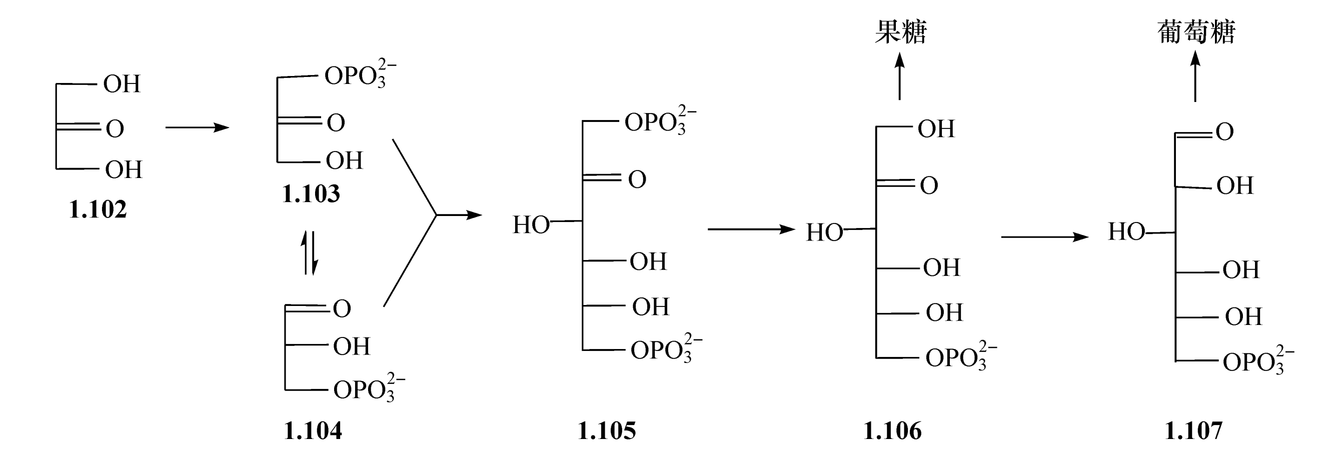


图 1.21　己糖的生物转化

以上的合成不仅能比其他方法更方便地得到糖，而且它还能延伸到制备自然界稀有的糖以及非天然的类似物。因此，应用醛缩酶的反应，用 D-赤藓糖为亲电试剂，就能得到七个碳的酮糖(**1.108**)，它的磷酸酯在光合成循环中是中间体。**1.109**～**1.111** 也能分别由乙二醛、丁醛和苯乙醛得到[48,49]。

1.108　　**1.109**　　**1.110**　　**1.111**

另外，^{13}C-标记 C-2 的二羟基丙酮，按图 1.21 的反应，能得到 C-2、C-5 标记的己糖，这个技术可用于制备很多特殊标记的糖。

把羟基乙酰基($COCH_2OH$)由羟基丙酮酸酯转移到醛上是酶催化合成酮糖的另一个方法[53]。

与此相关的是，另外一些酶也能使丙酮酸的烯醇磷酸酯的三个碳，转移到阿拉伯糖-5-磷酸酯的醛基上去，实际上这就是两个磷酸酯的缩合反应，这样就提供了

1.112

图 1.22　3-脱氧酮辛糖酸的合成

一个合成 3-脱氧酮糖酸(**1.112**)的合成方法[54],如图 1.22 所示。

1.5.3 由其他糖合成单糖

用大量存在的糖为原料,合成稀有的糖,有很多方法。本章提供了有关反应的摘要。

1.5.3.1 异构化

(1) 叉向异构化

在碱性条件下,醛糖能异构为其 C-2 的叉向异构体,得到相应的糖,用特殊的条件可以制备特殊的产物[55]。当起始化合物的 C-2 羟基被取代时,得不到酮糖。另外,与酮糖无关的叉向异构化能用酸性钼酸盐诱发,该反应引起 C-1 和 C-2 的相互交换(见 2.1.8 节)。

另外,引起醛糖 C-2 构型转换酸性的方法包括呋喃糖衍生物的乙酰化,这些衍生物的 C-2 和 C-3 有顺式构型(见 2.2.1 节)。

(2) 氧化和还原过程

使二级羟基的构型翻转,可以用先氧化再还原的方法(见 3.9.1 节)[56], β-D-甘露糖苷用此方法可以由相应的 β-D-葡萄糖苷转化得到。用氧化方法 D-甘露糖能转化为 D-果糖[57]。

(3) 取代反应

二级羟基的构型转换能在 Mitsunobu 条件下进行,但是更常用的是醇被磺酸酯化,然后形成离去基团被亲核试剂取代(见 3.1.2 节)。

在糖环或糖链上生成环状乙酰氧离子是实现构型转换的另一种手段,它们常常是由邻近的反式的酰基磺基二酯形成的,得到顺式构型的二醇产品(见 3.1.2 节)。这类反应的一个例子是通过氨基甲酰的参与,由易得的 β-D-葡萄糖苷制备 β-D-甘露糖苷[58]。含有几个连续反式酰基的酯类化合物,乙酰氧离子能在类似接力的状态下重排,这样能使几个碳的构型同时翻转,将五乙酰基 β-D-葡萄糖转化为五乙酰基 α-D-艾杜糖是用这种方法的例证,它涉及 C-1 到 C-4 的构型转换(见 2.2.1 节)。

由反式二醇生成环氧化合物接着通过亲核的开环反应(见 3.1.3 节),能使连续的两个碳转换构型。例如,用这个方法,能使 D-葡萄糖衍生物转变为 D-阿卓糖衍生物。

(4) 加成反应

由于单糖衍生物的大部分消除反应会引起不对称性的降低,因此,当反过来对不饱和的化合物采用加成反应时,得到产品的立体异构体数目会增加,因为不对称性碳原子的数目增加了。例如,D-塔罗糖能够以 D-半乳糖为原料,经由半乳烯糖

氧化、接着再水解而得(见 3.10.1 节)。同样,D-甘露糖也能由 D-葡萄糖的 2,3-烯进行顺式羟基化而得。

全取代烯的还原能得到两个碳构型转换的产品,D-古洛糖能够通过下述的反应序列从葡萄糖得到[59]:1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-D-葡萄糖→相应的 3-酮糖→3-烯醇乙酸酯→1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-D-古洛糖。

1.5.3.2　链延伸反应

羰基的存在使得链延伸反应能够进行,得到更大的糖。有几种方法可以被使用,其中用 HCN 加成是典型的方法(见 2.1.4 节)。

1.5.3.3　链缩短反应

有几种方法可以使糖链断裂,产生小一些的糖,如乙酰化醛糖肟的降解(见 2.1.3 节),由醛糖酸中去掉 C-1(见 2.1.6 节),高碘酸裂解相邻二醇(见 4.5 节)的降解,二羰基糖的光解脱羰基(见 3.9.1 节)等。

1.5.4　由非糖体合成单糖[60~62]

当天然存在的物质的结构被搞清楚后,它们就成为合成的目标化合物,虽然糖的立体化学很复杂,但在这点上也不例外。尽管立体化学极其复杂,而实验室手段非常有限,Fischer 却在 19 世纪末出人意外地制备出了光学纯的己糖。恰恰在刚确定这些糖的结构之后,通过用氢氧化钡处理 2,3-二溴丙醛,德国的化学家制备出了外消旋己糖的混合物,可能是通过了甘油醛的中间物,此中间物与它的互变异构体二羟基丙酮缩合就得到己糖。从混合的产物中,分离出了 DL-葡萄糖脎(glucosazone),接着分离出 DL-果糖,将 D-果糖用酵母发酵除掉,就得到了非常稀有的 L-果糖[63](见图 1.23)。

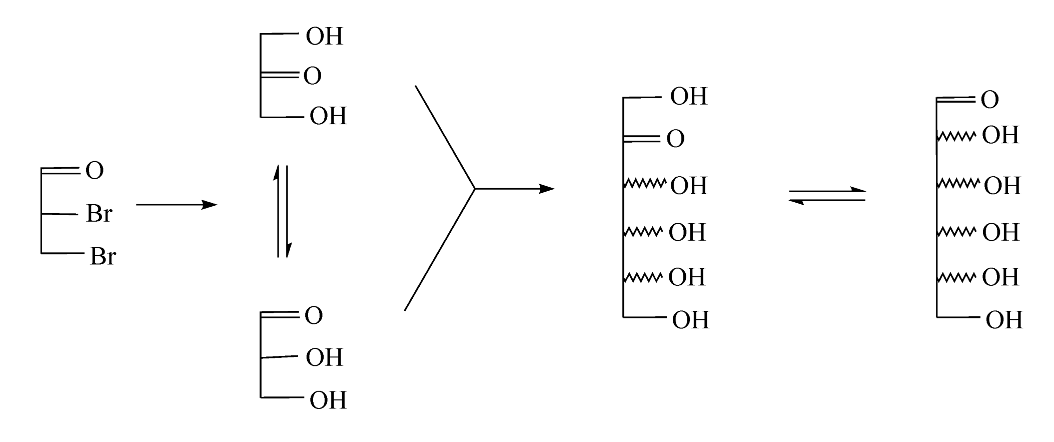


图 1.23　由 2,3-二溴丙醛制备出外消旋己糖

同样,D-葡萄糖由如下的反应序列得到

DL-甘露醇→DL-甘露糖→DL-甘露糖酸→D-葡萄糖酸

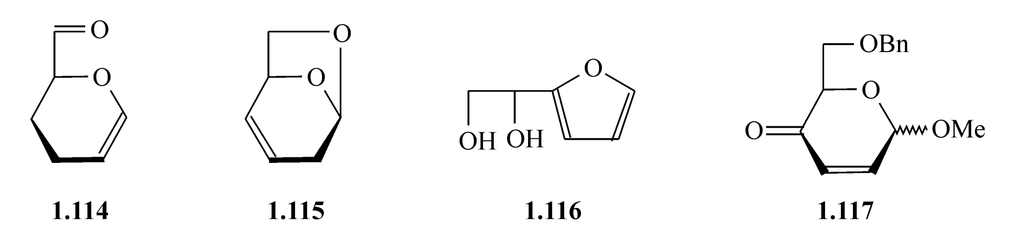
仅用简单的试剂和经典的分离方法，取得这样的成就很了不起。令人感兴趣的是，所采用的方法几乎是 Fischer 方法的生物模拟。

最近，用非生物模拟的方法，制备出了几个外消旋的糖。例如，从烯 **1.113** 通过顺式羟基化得到了 DL-核糖和阿拉伯糖，而从烯 **1.113** 通过环氧化再水解就得到了 DL-木糖和来苏糖[64]，如图 1.24 所示。

1.113

图 1.24　DL-核糖、阿拉伯糖和 DL-木糖、来苏糖的制备

吡喃衍生物是合成糖的很好原料，例如，丙烯醛的二聚体 **1.114** 能转化为双环化合物 **1.115**，接着能得到 DL-葡萄糖[65]。更重要的是，呋喃化合物 **1.116**（*S*-构型），能环扩张为吡喃糖 **1.117**，进一步用溴-甲醇处理、再进行双键环氧化、羰基还原、环氧物开环及脱保护，就得到了天然的 D-葡萄糖[66]。



7-氧-双环[2.2.1]庚-5-烯类（7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-enyl）化合物在糖合成中有深入的应用，Vogel 发现了这类双环化合物在加成和取代时有很高的立体选择性。例如，硅醚（**1.118**）用间氯过苯甲酸氧化，得到外-环氧化合物，它被间氯苯甲酸开环，加热所得到的硅醚半缩醛得到酮 **1.119**，它再用过酸处理，得到 Baeyer-Villiger 反应的产品 **1.120**，该内酯的碱催化甲醇解给出呋喃糖酯（**1.121**），再进行酯还原并酸水解得到 L-阿罗糖（**1.122**），由 **1.118** 算起总产率达到 35%[67]。用这个方法还可以合成光活性纯的辛糖和其他糖[68]。

OSiMe$_2$t-Bu

1.118　**1.119**　**1.120**

CO_2Me

1.121　**1.122**

Sharpless 的杰出的不对称合成法能合成光活性纯的单糖，该方法用 Ti^{4+} 异丙基氧化物、叔丁基过氧化氢以及一个光学纯的酒石酸二烷基酯，使烯丙醇环氧化[69,70]。这个试剂氧化双键时有旋光异构的选择性，且产物的构型能用简单的试验式预先指出。当羟甲基在图的右下方时，用(－)-酒石酸，则得到的环氧环在分子的上面，用(＋)-酒石酸，则得到的环氧环在分子的下面。每一次环氧化都伴随着引入两个羟基的不对称中心，具有苏式构型。用(－)-、(＋)-酒石酸二乙酯能分别得到 D-和 L-苏式的糖 **1.123** 和 **1.124**。用苯硫化钠与由 **1.123** 得来的 **1.125** 反应，得到 1-硫代物(**1.126**)(见图 1.25)。

由于在 **1.129** 的五元环中相邻的 CHO 和 R^1 基团处于不利的顺式位置，在碱性条件下，C-2 几乎全部异构为反式的 D-苏式醛糖(**1.130**)，由此，D-苏式 C-2，C-3 构型的糖就能得到。由环氧化合物 **1.123**，能够容易地制得 **1.131** 和 **1.132**，而由环氧化合物 **1.124**，能够容易地制得 **1.133** 和 **1.134**(见图 1.26)。

以环氧化合物 **1.124**($R=Ph_2CHOCH_2$)为起始物，八个 L-型醛己糖的合成已经由 Sharpless 的研究组完成了[71]。当得到 2，3-*O*-异丙叉化的 **1.133** 和 **1.134**($R=Ph_2CHOCH_2$)后，再用 Wittig 反应加上两个碳，就得到一个新的烯丙醇(2，3-dideoxyhex-2-enitol 的衍生物)。在此基础上，能再次进行不对称环氧化。用 Sharpless 的方法合成脱氧糖见 3.2.1 节中的叙述。

糖的化学合成从 Fischer 时代到今天的辉煌成就，反映着自 19 世纪以来化学的杰出进展，也充分阐明了方法学的发展。在微生物中经常存在的糖的变异形式也能用上述的方法合成，但是更常用的是由天然的糖经特殊的化学修饰制备。

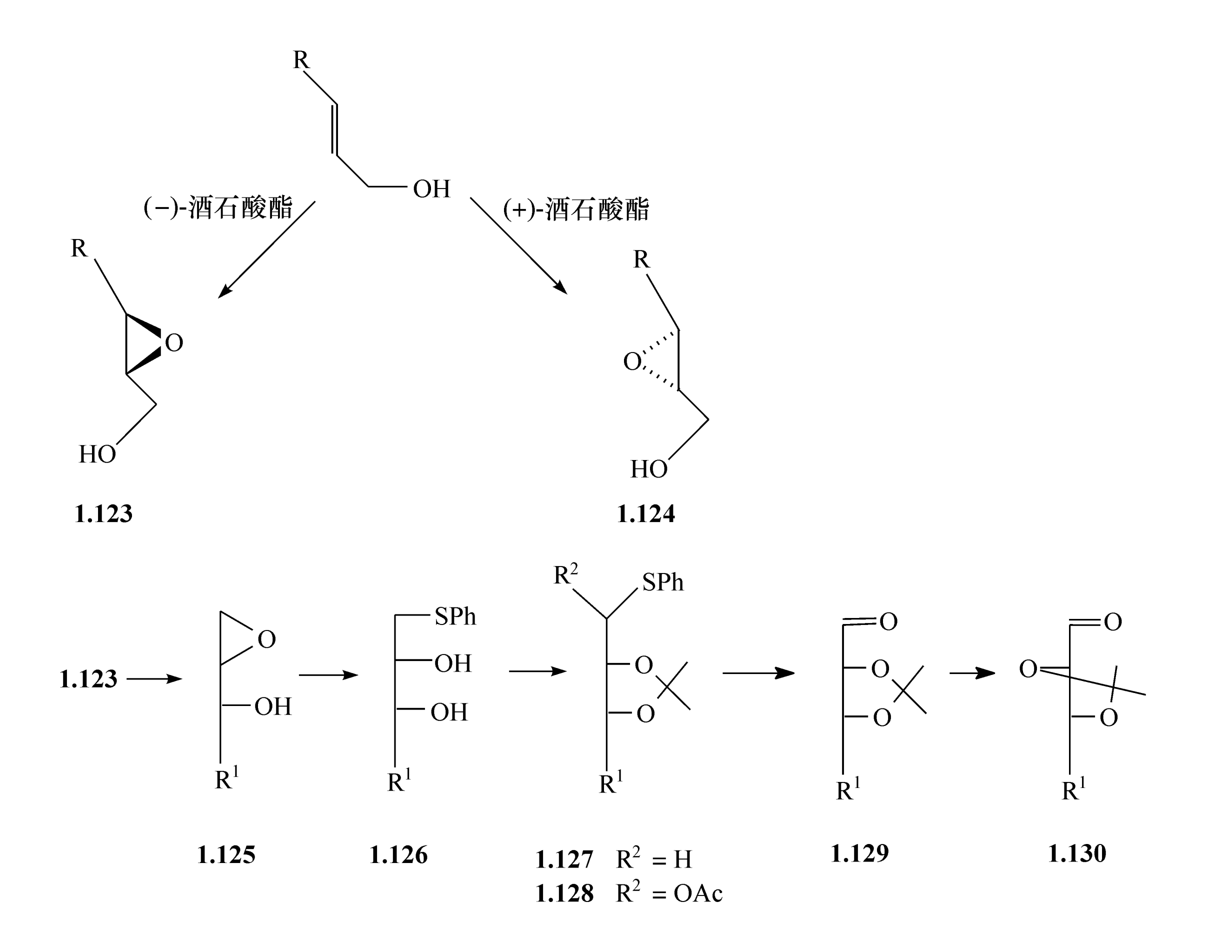


图 1.25　由环氧化合物合成糖

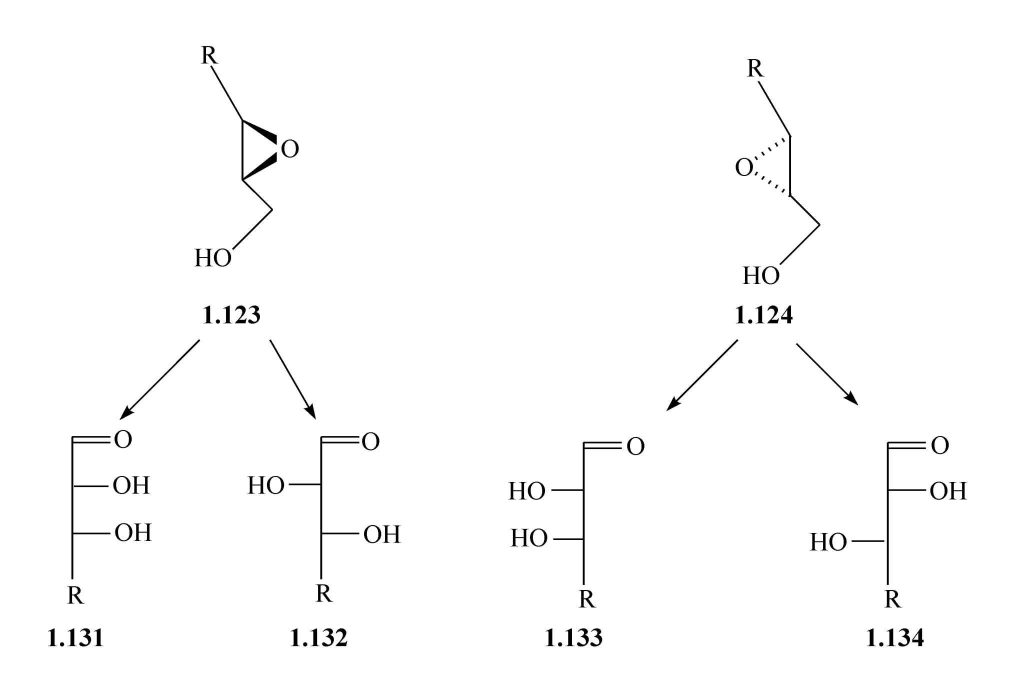


图 1.26　Sharpless 的不对称合成

参 考 文 献

1　Lichtenthaler F W. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1992, 31:1541

2 Bijvoet J B, Peerdeman A F, van Bommel A J. Nature, 1951, 168:271
3 Brown G M, Levy H A. Science, 1965, 147:1038
4 Chu S S C, Jeffrey G A. Acta Crystallogr., 1968, B24:830
5 Allinger N L, Zalkow V J. Org. Chem., 1960, 25:701
6 Edward JT, Morand P F, Puskas I. Can. J. Chem., 1961, 39:2069
7 Capon B, Overend W G. Adv. Carbohydr. Chem., 1960, 15:11
8 Angyal S J. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1984, 42:15
9 Alonso R A, Vite G D, McDevitt R. E, Fraser-Reid B J. Org. Chem., 1992, 57:573
10 Mills J A. Adv. Carbohydr. Chem., 1955, 10:1
11 Stoddart J F. Stereochemistry of Carbohydrates. New York: Wiley-Interscience, 1971
12 Durette P L, Horton D. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1971, 26:49
13 Barton D H R. Experientia, 1950, 6: 316
14 Abraham R J, Chambers E J, Thomas W A. J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1993, 1061
15 Edward J T. Chem. Ind., 1955, 1102
16 Abstr Pap. Am. Chem. Soc., 1958, 133:31N
17 de Mayo P. Molecular Rearrangements. New York: Wiley Intersciance, 1964,733
18 Parly J-P, Lemieux R U. Can J. Chem., 1987, 65:213
19 Tvaroska I, Bleha T. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1989, 47:45
20 Juaristi E, Cuevas G. Tetrahedron, 1992, 48:5019
21 Gorenstein D G. Chem. Rev., 1987, 87:1047
22 Hawkes G E, Utley J H P, Yates G B J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1973, 505
23 Karlson J P, Horecker B L. Pure Appl. Chem., 1981, 53:1901
24 Ferrier R.J, Tyler P C J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1980, 2767
25 Lemieux R U, Morgan A R. Can. J. Chem., 1965, 43:2205
26 Lemieux R U. Pure Appl. Chem., 1971, 27:527
27 Luger P, Kothe G, Paulsen H. Chem. Ber., 1974, 107:2626
28 Dyrette P L, Horton D, Bhacca N S. Carbohydr. Res., 1969, 10:565
29 Lemieux R U, Pavia R R. Can. J. Chem., 1969, 47:4441
30 Reeves R E. Adv. Carbohydr. Chem., 1951, 6:107
31 Angyal S J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1969, 8:157
32 Cyr N, Perlin A S. Can. J. Chem., 1979, 57:2504
33 Park Y J, Jeffrey G A. Acta Crystallogr., 1971, B27:2393
34 Kondo Y, Kitamura K. Can. J. Chem., 1977, 55:141
35 Lemieux R U, Pavia R R, Martin J C. Can. J. Chem., 1969, 47:4427
36 Parly J-P, Lemieux R U. Can. J. Chem., 1987, 65:213
37 Kitamura K J. Carbohydr. Chem., 1988, 7:239
38 Park Y J. J. Carbohydr. Chem., 1990, 9:601
39 Rosemeyer H, Toth G, Golankiewicz B et al. J. Org. Chem., 1990, 55:5784
40 Hansen R G, Craine E M. J. Biol. Chem., 1954, 208:293
41 Roseman S, Comb D G J. Am. Chem. Soc., 1958, 80:3166
42 Pigman W, Isbell H S. Adv. Carbohydr. Chem., 1968, 23:11

43 Isbell H S. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1969, 24:13

44 Angyal S. J. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1984, 42:15

45 Angyal S. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1991, 49:19

46 Calvin M J. Chem. Soc., 1956, 1895

47 Calvin M. Biochem. J., 1962, 83:8

48 Toone E J, Simon E S, Bednarski M D, Whitesides G M. Tetrahedron, 1989, 45:5365

49 Wong C H, Whitesides G M. Enzymes in Synthetic Organic Chemistry. Oxford: Elsevier Science Ltd, 1994

50 Drueckhammer D G, Hennen W J, Pederson R L. Synthesis, 1991, 499

51 Heidlas J E, Williams K W, Whitesides G M. Acc. Chem. Res., 1992, 25:307

52 Wong C H, Whitesides G M J. Org. Chem., 1983, 48:3199

53 Bolte J, Demuynck C, Samaki H. Tetrahedron Lett., 1987, 28:5525

54 Bednarski M D, Crans D C, DiCosimo R, Simon E S, Stein P D. Tetrahedron Lett., 1988, 29:427

55 Kennedy J F. Carbohydrate Chemistry. Oxford: Oxford University Press, 1988, 382

56 Ansell M F. Rodd's Chemistry of Carbon Compounds. Vol. 1F, G Supplement. Amsterdam: Elsevier. 1983, 75

57 Angyal S J, James K. Aust. J. Chem., 1971, 24:1219

58 Wolfgang G, Kunz H. Carbohydr. Res., 1992, 228:217

59 Kennedy J F. Carbohydrate Chemistry. Oxford: Oxford University Press, 1988, 395

60 Zamojski A, Banaszek A, Grynkiewicz G. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1982, 40:1

61 Sainsbury. Rodd's Chemistry of Carbon Compounds. Vol. 1F, G, H 2nd Supplement. Amsterdam: Elsevier. 1993, 213

62 Kennedy J F. Carbohydrate Chemistry. Oxford: Oxford University Press, 1988, 381

63 Kenneth H. Chem. Ber., 1890, 23:370

64 Yamamoto H. Chem. Pharm. Bull., 1961, 9:316

65 Singh V P, Brown R K. Can J. Chem., 1971, 49:3342

66 Achmatowicz O Jr, Bielski R. Carbohydr. Res., 1977, 55:165

67 Auberson Y, Vogel P. Helv. Chim. Acta, 1989, 72:278

68 Jeganathan S, Vogel P J. Org. Chem., 1991, 56:1133

69 Sharpless K B. Chem. Br., 1986, 22:38

70 Masamune S, Choy W, Petersen J S, Sita L R. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1985, 24:1

71 Ko S Y, Lee A W M, Masamune S. Science, 1983, 220:949

第 2 章　端基异构中心的反应及产物

端基异构中心是指醛糖的 C-1 或酮糖的 C-2,它们是单糖分子中最有活性的部分,本章主要讨论这个活性中心的反应。移除在活性中心的取代物 Z,能够得到碳的阳离子,此阳离子由于邻近的环上氧原子上的电子作用,变得稳定,如图 2.1 的通式所示,此阳离子被亲核试剂 X 进攻,就发生取代反应,图中 Z＝RO、RS、RCO_2 及卤素等,代表被取代的基团,或称离去基团,而 X 代表亲核试剂。

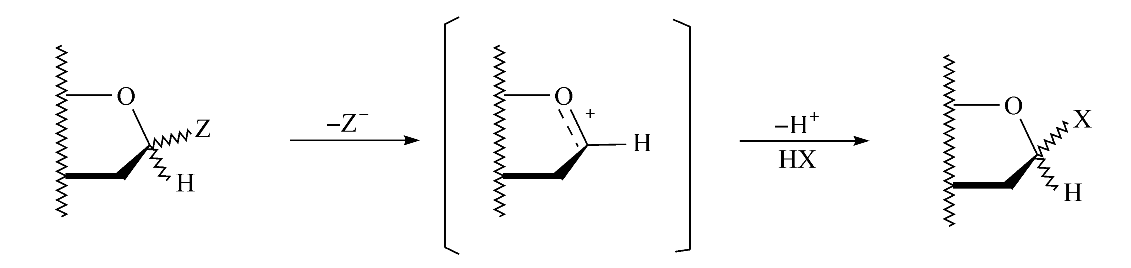


图 2.1　糖的端基活化

2.1　游离糖的反应

首先要讲的是游离糖端基异构中心的反应。游离糖在溶液中的变旋过程都有端基异构中心的参与,变旋使几种结构达到平衡,即 α-呋喃式和 β-呋喃式、α-吡喃式和 β-吡喃式及直链式达到平衡。在加入酸后,除了这些互变异构现象外[见图 2.2(a)],还能够发生分子间取代端基异构中心羟基的反应,即得到偶联的产物。

图 2.2　糖的端基反应

但是,如果在取代反应发生的同时,也有一些反应更能稳定直链式,此时就不是单一的取代反应,如图 2.2(b)表示了一个直链 Schiff 碱的生成。

2.1.1　与醇的反应——糖苷[1~7]

2.1.1.1　糖苷的制备

(1) Fischer 糖基化的一般特征

在酸催化剂存在下,醇与糖反应,形成糖苷,这是人们最早所说的最简单的糖苷。实际上,为了合成天然界中广泛分布的、结构复杂的糖苷,常需要先制备简单的糖苷作为原料,如烯戊基糖苷(见 2.1.1 节)、硫代糖苷(见 2.1.3 节)、糖基化的二氧化硫(见 2.1.3 节)、糖酯(见 2.2 节)、糖的卤代物(见 2.3 节)、糖的 1,2-原酸酯(见 2.2.2 节)、糖的噁唑啉(见 2.3.2 节)、糖的 1,2-缩水内醚(见 2.1.1 节)以及不饱和的化合物(见 3.10 节)等。

如图 2.3 所示,在酸催化剂存在下,醛与醇反应在初始阶段首先生成半缩醛,继而得到缩醛。但是有些羟基醛的羟基位置特殊,其反应也不同,它会形成分子内的环状半缩醛,并产生混合的缩醛(见 1.1.3 节)。例如,5-羟基戊醛与甲醇反应,得到 2-甲氧基四氢吡喃(见图 2.4)[8]。

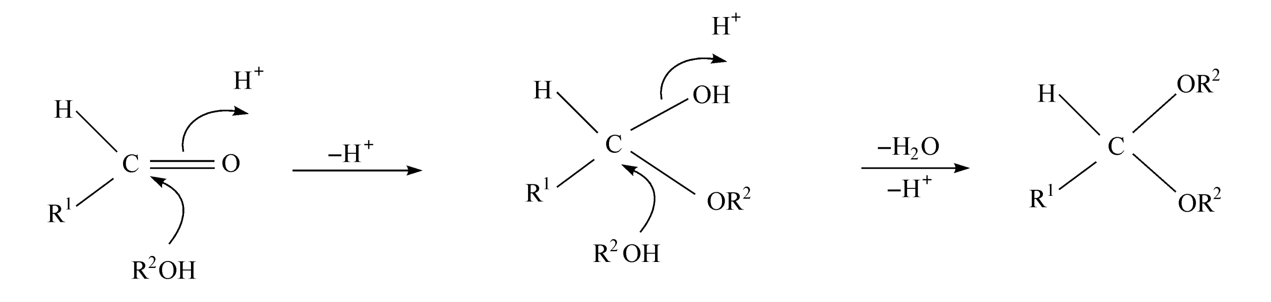


图 2.3　羰基与醇的反应

$+MeOH, -H_2O, H^+$ / $-MeOH, +H_2O, H^+$

图 2.4　分子内缩醛的生成

糖的反应与此类似,但更复杂,因为能参与生成半缩醛的羟基不止一个,得到的缩醛的混合物的环大小也不相同。这个反应称为 Fischer 糖基化;由 C-5 羟基环化形成的六元环产物称为吡喃糖苷,而由 C-4 羟基环化形成的五元环产物称为呋喃糖苷。糖苷分子中由醇得来的部分称为非糖体(aglycon),由糖得来的部分称为糖基(glycosyl),两部分之间通过氧原子相连。

例如,当加热回流半乳糖的 2% HCl 的甲醇溶液直至达到平衡时(约 12h),纯

的、结晶的 α-半乳吡喃糖甲基苷(**2.1**)能以 41％的产率以它的单水合物形式由水中结晶[9]，结晶后的母液中主要含剩余的 α-半乳吡喃糖甲基苷(**2.1**)，还含有 β-吡喃糖异构体 **2.2** 以及 α-半乳呋喃糖(**2.3**)和 β-半乳呋喃糖(**2.4**)。

$$\xrightarrow[-H_2O]{MeOH, H^+}$$ **2.1** + **2.2** + **2.3** + **2.4**

由于在各异构体间存在着平衡，不同单糖在平衡时给出的各异构体的比例也不相同(见表 2.1)，尽管产物比较复杂，醇与糖的反应仍是制备简单糖苷的常用方法。通常情况下，占比例最高的组分最容易被分离为结晶，但也有例外，如 D-木糖甲基苷中，虽然 α-木糖甲基苷占 65％，但最容易结晶分离的是含量少的 β-甲基苷。

表 2.1　糖甲基苷在甲醇中(35℃)各种结构的百分数(单位：％)

糖	α-呋喃糖苷	β-呋喃糖苷	总呋喃糖苷	α-吡喃糖苷	β-吡喃糖苷	总吡喃糖苷
D-核糖	5	17	22	12	66	78
D-阿拉伯糖	22	7	29	24	47	71
2-*O*-甲基-D-阿拉伯糖	—	—	67	—	—	33
3-*O*-甲基-D-阿拉伯糖	—	—	51	—	—	49
2,3-二-*O*-甲基-D-阿拉伯糖	—	—	75	—	—	25
D-木糖	2	3	5	65	30	95
2-*O*-甲基-D-木糖	3	10	13	58	29	87
3-*O*-甲基-D-木糖	3	6	9	64	27	91
2,3-二-*O*-甲基-D-木糖	4	12	16	54	30	84
D-来苏糖	1	0	1	89	10	99
D-葡萄糖	0.6	0.9	1.5	66	32.5	98.5
D-甘露糖	0.7	0	0.7	94	5.3	99.3
D-半乳糖	6	16	22	58	20	78

大量制备糖苷的 Fischer 糖基化常常在离子交换树脂的催化下进行，如 Amberlite IR-120、Dowex-50 等强酸性离子交换树脂都能作为催化剂，这样，在反应完成后，中和、除盐等步骤都能省略[10]，步骤大为简化。

Fischer 糖基化达到平衡时，α-、β-呋喃糖苷及 α-、β-吡喃糖苷等各组分的比例，依赖于它们各自的热力学上的稳定性以及控制热力学稳定性的因素。由表 2.1 可以看出，对不取代的糖，吡喃糖苷要大大超过呋喃糖苷和直链式的缩醛，其

中直链式的含量非常小[11,12]。我们可以解释不同单糖的糖苷在平衡时,各组分比例不同的原因,就像解释游离糖的平衡一样。例如,D-葡萄吡喃糖苷(**2.5**)是易得的,因为其 C-2～C-5 的取代基能在 $^4C_1$ 构象中都处于位阻小的平伏键,而对 D-葡萄呋喃糖苷(**2.6**),其 C-3 和 C-4 的取代基处于不利的顺式位置,相对不稳定。D-半乳吡喃糖苷(**2.7**)在 $^4C_1$ 构象中有 C-4 的取代基处于直立键,而其呋喃糖苷(**2.8**)中,C-2、C-3 和 C-4 的取代基都处于反式的关系,因此,可以预期半乳糖的呋喃式要多于葡萄糖的呋喃式。虽然 D-甘露吡喃糖苷(**2.9**)在 $^4C_1$ 构象中有 C-2 的取代基处于直立键,但这种结构仍然是优势的,因为在其呋喃式 **2.10** 中,C-2、C-3 和 C-4 上的取代基都处于不利的顺式位置,因此很不稳定。

吡喃糖苷的端基异构体的比例可通过其 α-和 β-异构体在 $^4C_1$ 构象中的稳定性来推断。葡萄糖的甲基苷 **2.5** 是 $^4C_1$ 构象,由于端基异构效应,α-异构体占优势。甘露糖甲基苷 **2.9** 的 α-与 β-更大,因为在直立键的 2-位取代基能进一步稳定 α-异构体,有人称之为 Δ2 效应。这是由于 C-1 和 C-2 键之间的立体电子效应的作用,这种作用也使其 β-异构体更加不稳定,因为存在着同向的偶极之间的相互作用。另外,相对于其 α-异构体,β-甘露糖甲基苷具有附加的、互相交叉的(*gauche*)O—O 的 1,2-相互作用,而对 D-阿拉伯糖,β-异构体占优势,因为它能处于有利的 $^1C_4$ 构象,这一点由图 2.5 可以看出。

对于呋喃糖苷,在优势的构象中 C-1 和 C-2 上的取代基要处于反式,由表 2.1 可看出,在非端基位置上的羟基的甲基化,更能使糖苷构象倾向于呋喃式,类似的变化在取代的游离糖中也能发现。

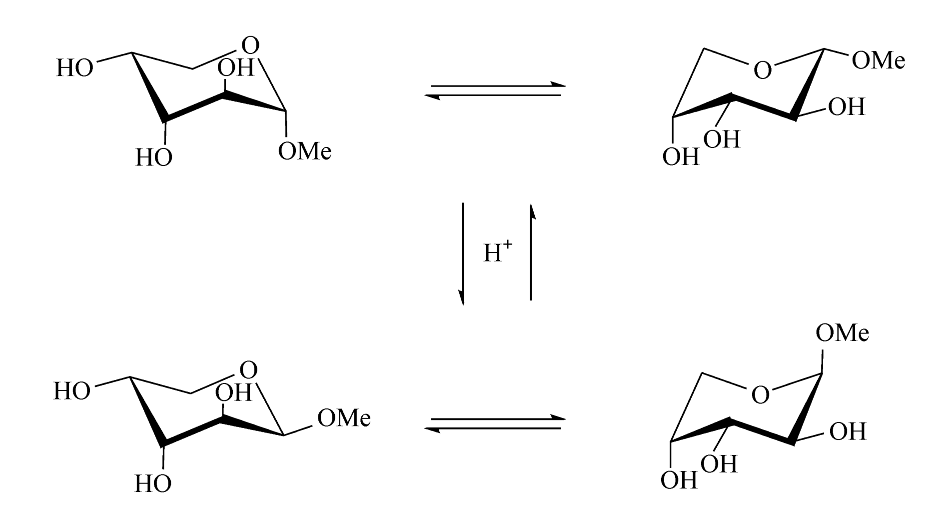


图 2.5　D-阿拉伯糖甲基苷的构象

（2）Fischer 糖基化的机制

当 Fischer 糖基化反应在达到平衡前就被终止时，产物的比例是不一样的。例如，把半乳糖放在含 0.004mol/L 的甲醇中加热回流 6h，能分离到 53% 的 β-半乳呋喃糖甲基苷（**2.4**），且母液不仅含有 α-半乳吡喃糖苷（**2.1**）、β-半乳吡喃糖苷（**2.2**）以及 α-半乳呋喃糖苷（**2.3**），而且还能分离到少量直链的二甲酯缩醛[13]。这个简单的例子说明，游离糖转变为吡喃糖苷是经过呋喃糖的阶段，同时告诉我们，要制备含呋喃糖多的混合物，必须用比较温和的条件。

糖转化为呋喃糖苷有两种可能的途径，如图 2.6 以木糖为例所示。一种途径涉及木呋喃糖，虽然它在反应的介质中含量很低，但它的活性很高，且与其他结构形式达成平衡，因此能作为反应的中间体。第二种途径涉及由直链式的或环状的游离糖形成直链式的半缩醛，接着有 O-4 参与，发生关环，得到呋喃糖苷。目前还没有特别的方法能区分这两种途径，但似乎更倾向于后者。研究[2,14,15]表明，尽管六元环在热力学上更稳定，但 O-4 参与的关环得到五元环的反应，要快于 O-5 参与的关环得到六元环的反应。

图 2.7 表示了呋喃糖苷到吡喃糖苷的转化。对几种醛糖的甲醇解，都进行了详细的研究，用气相-液相色谱分析得到的挥发性组分、醛糖的减少、α-和 β-呋喃糖苷的生成，以及 α-和 β-吡喃糖苷的生成。由 D-木糖得到的结果证实了由半乳糖得到的结果，即在反应的过程中，木糖浓度的减少，伴随着快速、瞬时的呋喃糖苷的增加，而该呋喃糖苷会慢慢地异构为吡喃糖苷[16]。随着对更多的糖的醇解的研究，对这个反应的了解也更深入，人们发现，完全的糖基化由四个独立的反应组成：由游离糖生成呋喃糖苷，呋喃糖的异构化，呋喃糖苷的环扩展及得到的吡喃糖苷的异构化。

呋喃糖苷环扩张为吡喃环有几种可能的路线，一种可能是 C-1—O-5 键的断裂同时伴随有 O-5 参与的关环（见图 2.7a），第二种可能是形成直链的离子 **2.12** 作

为中间体(见图 2.7b)。另一种路线是反应经由缩醛(**2.11**),它能经过如图 2.7c 和 2.7d 所示的反应而环合。到底经由哪条路线,难有定论,但是有些证据表明 2.7a 和 2.7c 更有可能。

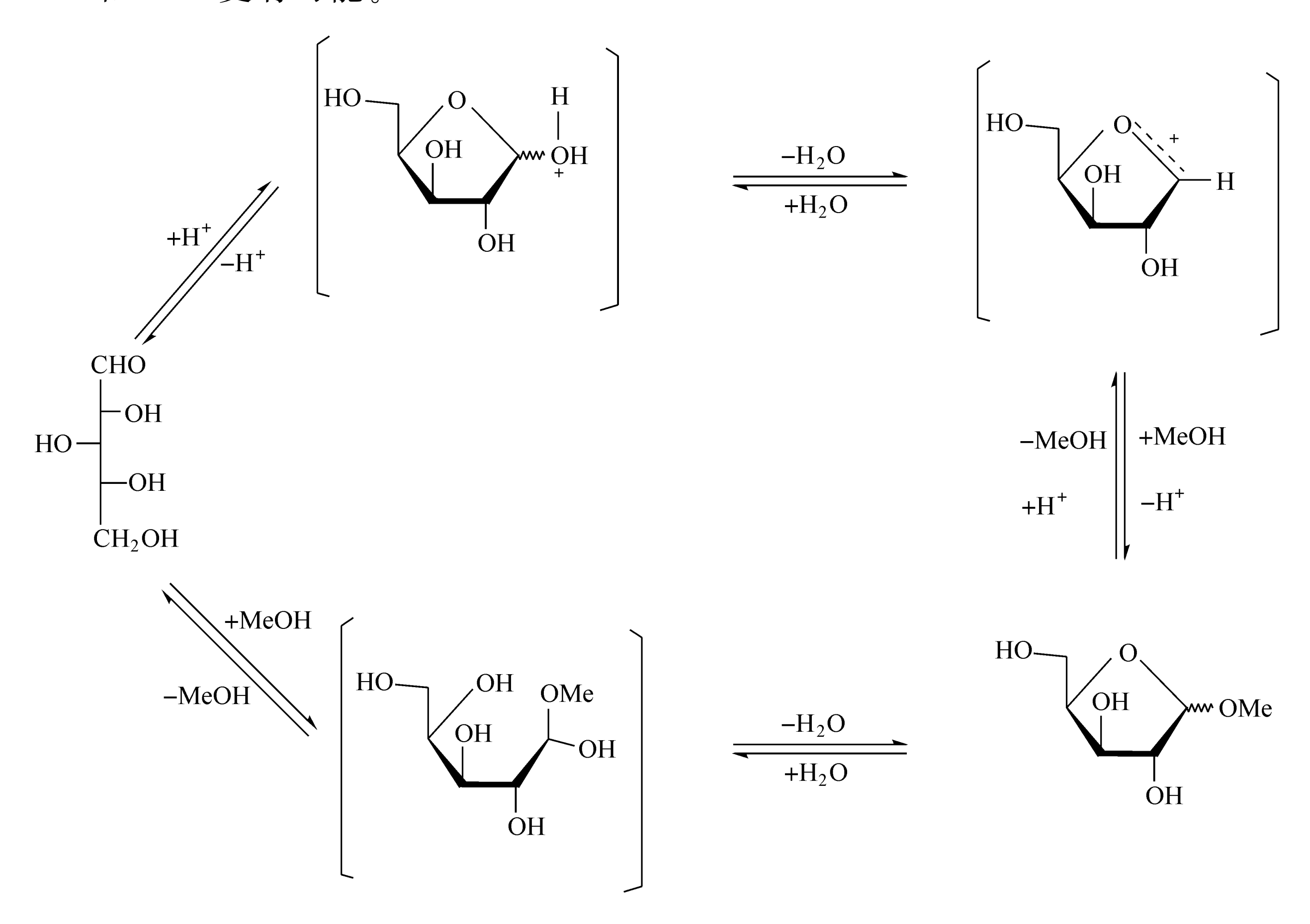


图 2.6　D-木糖的甲基苷化

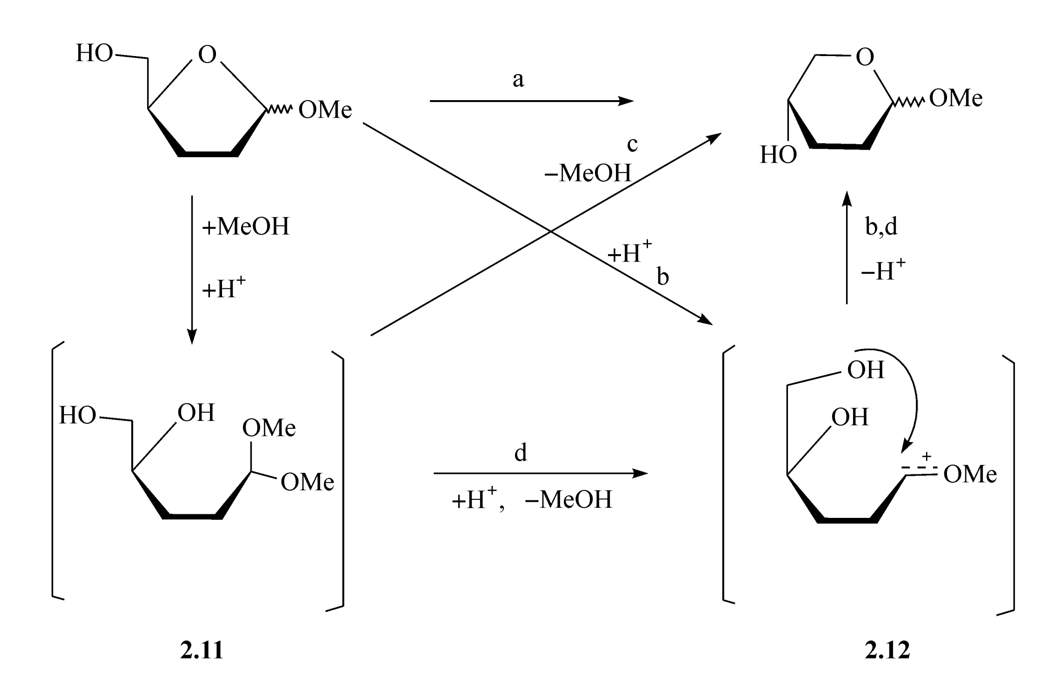


图 2.7　呋喃糖苷到吡喃糖苷的转化

几乎可以肯定,吡喃糖苷的端基异构化经过了环状的碳离子,反应式如下所示

$+H^+, -MeOH$ ⇌ $+MeOH, -H^+$　　$-H^+, +MeOH$ ⇌ $-MeOH, +H^+$

因为实验表明,用 CD_3OH 为溶剂,用 NMR 技术来监控反应,在初始阶段形成的产品中的甲基是来自于溶剂,这个结果排除了 **2.12** 作为中间体的可能,而另一方面,呋喃糖苷的端基异构化却可能涉及直链式的离子如 **2.12**,它在环上氧质子化后生成。

由于涉及多种竞争的反应,不可能用一个简单的机制来描述 Fischer 糖基化反应,但是 Capon 的综述使这个问题更清楚,如图 2.8 所示。现在我们可以说,吡喃糖苷不是像有些书中所言,通过酸催化移除端基的羟基,接着被甲氧基取代而得,而是经过直链半缩醛的中间体。这个结论得到了证实,因为在反应的初始阶段,检验到了少量的直链式的缩醛二甲酯[14,15],说明该半缩醛的中间体与甲醇进行了分子间的反应,得到二甲酯。但是正如 Fischer 过去所指出的,它们可能是一级反应的动力学的产物。

+MeOH　k_f　k_p　$k_f >> k_p$

图 2.8　Fischer 糖苷化的特征

(3) 由保护的糖直接取代端基的羟基而进行的糖苷化反应

端基的 C-1—O-1 键的断裂的取代反应,通常用适当的、活泼的糖酯为原料来完成。但是直接的取代能够通过原地活化端基的羟基,将其转变为离去基团来进行,而不是质子化。Mukaiyama 发现了一个复杂的试剂,可用于此目的,但它需要将糖上的其他羟基都要保护起来[17]。例如,将 D-核糖的苄醚衍生物 **2.13** 溶于含

有氟化铯的乙醚中,加入二苯基锡硫和三氟甲磺酸酐,得到配位的中间体 **2.14**,由此能制备 β-核苷。β-(1→6)连接核糖-葡萄糖(**2.15**)能通过 **2.14** 与 2,3,4-三-*O*-苄基-6-*O*-三甲基硅醚-α-D-葡萄糖甲基苷的反应获取。但是,当反应在高氯酸锂存在下进行时,**2.13** 与 2,3,4-三-*O*-苄基-α-D-葡萄糖甲基苷反应,得到的是 α-(1→6)连接的核糖-葡萄糖(**2.17**),这些糖基化反应的立体选择性是由中间体的结构所决定的,在第一个反应中,环状中间体 **2.14** 有 α-构型,因为带正电的锡原子被 C-2 上的氧原子螯合,亲核试剂要从 β-方向进攻,而在高氯酸锂存在时,**2.14** 转变成离子对 **2.16**,它被受体的羟基进攻,得到 α-连接的双糖 **2.17**。

BnO OH BnO OBn **2.13** —$Ph_2Sn{=}S, Tf_2O$, CsF, Et_2O→ **2.14** (BnO, BnO, BnO, S, $SnPh_2$, +, TfO^-) —(OTMS, BnO, OBn, OMe, OBn)→ **2.15** (BnO, BnO BnO, O, OBn, BnO, OMe, OBn)

BnO OH BnO OBn —$Ph_2Sn{=}S, Tf_2O$, CsF, $LiClO_4$, CH_2Cl_2→ **2.14** → **2.16** (ClO_4^-, +, BnO, OBn) —(OH, OBn, BnO, OMe, OBn)→ **2.17** (BnO, BnO BnO, O, OBn, BnO, OMe, OBn)

类似的直接取代端基的羟基的反应也能在 Mitsunobu 的条件下进行,这是制备芳基苷的一个好方法。在这些反应中,得到了很多部分保护的糖,如在三苯基磷及偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)存在下,**2.18** 与苯酚在甲苯中反应,得到半乳糖的苯基苷 **2.19**,也得到少量的 α-异构体[18]。这个例子之所以令人感兴趣,因为由它能制备 2-脱氧的衍生物。

2.18 (BnO, OBn, BnO, PhS, OH) —PhOH, Ph_3P, DEAD, MePh, 0℃→ **2.19** (70%) (BnO, OBn, BnO, PhS, OPh) + $NHCO_2Et$—$NHCO_2Et$ + Ph_3PO

用醇代替苯酚在 Lewis 酸(如氯化汞)存在下反应,也可以得到烷基糖苷。由于生成糖苷的立体选择性不高,此方法未得到广泛应用。

Sinay 用氧烯基醚的糖基受体来合成双糖[19],此糖基受体与糖基供体端基羟基在酸性条件下反应,形成瞬时的、混合的糖的缩醛的中间体,接着再转变为双糖。

因此,当 4-*O*-烯基的葡萄糖衍生物 **2.21**,与 2,3,4,6-四-*O*-苄基半乳糖 **2.20**,在三甲基硅三氟甲磺酸酯(TMSOTf)存在下在二氯甲烷中反应时,**2.20** 首先与 TMSOTf反应,发生 1-位羟基的硅醚化,释放出的三氟甲磺酸能催化硅醚与 **2.21** 的反应,生成混合的缩醛 **2.22**,接着再重排失去丙酮,得到 α-/β-(1→4)连接的双糖 **2.23**。

同样的,混合的缩醛 **2.22** 及双糖 **2.23** 也可以用反向的缩合反应来制备,即用 2,4,6-三-*O*-苄基的葡萄糖甲基苷 **2.25** 为糖基受体,以 2,3,4,6-四-*O*-苄基的半乳糖基异丙烯 **2.24** 为糖基供体缩合来制备。

BnO OBn O BnO BnO OH **2.20** + CH_2 O OBn O BnO BnO OMe **2.21**

BnO OBn O BnO BnO O CH_2 **2.24** + HO OBn O BnO BnO OMe **2.25**

TMSOTf / CH_2Cl_2 → [BnO OBn O BnO BnO O Me Me O OBn O BnO BnO OMe **2.22**]

TMSOTf / CH_2Cl_2 → BnO OBn O BnO BnO O OBn O BnO BnO OMe **2.23**(56%)

2.1.1.2　糖苷的反应

(1) 糖苷的酸催化水解

用酸的水溶液处理糖苷,糖苷即水解为游离糖,这个反应通常被用于分离天然产物中的单糖[20]。原则上,能够断裂三种不同的 C—O 键,即环外端基的 C—O 键(a)、环内端基的 C—O 键(b)或非糖体的 C—O 键(c),如图 2.9a、2.9b 和 2.9c 所示[1]。用酸的水溶液处理 β-D-葡萄糖甲基苷,甲醇和葡萄糖就释放出来,当在 ^{18}O 富集的水中进行此反应时,表明反应通过图 2.9a 或图 2.9b 的途径进行,因为释放出的甲醇并未被 ^{18}O 富集;相反,用 β-D-葡萄糖叔丁基苷时,得到了 ^{18}O 富集的叔丁醇,说明反应沿途径图 2.9c 进行[21]。这是因为生成的叔丁基正离子比糖基的正离子稳定。

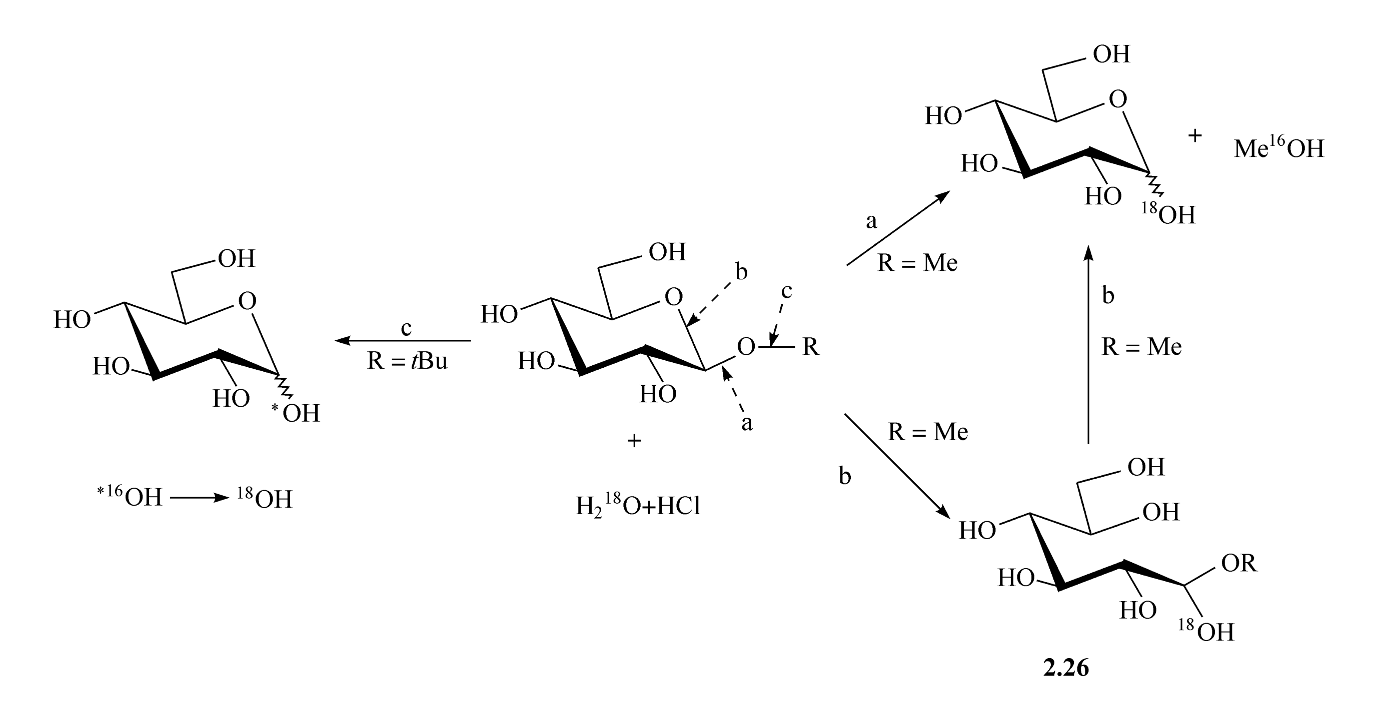


图 2.9　糖苷化的机制

按图 2.9a 或图 2.9b 进行 **2.28** 的水解时，a 途径需要非糖体氧原子的质子化，接着断裂共轭酸 **2.29**，得到环状的正离子 **2.30**，然后得到产品。另一条路线是环上氧原子先质子化（b 路线），然后共轭酸 **2.27** 开环，得到直链式的正离子 **2.31**，**2.31** 被水攻击得到一个半缩醛，由半缩醛再得到产品。在水解 α-D-葡萄糖甲基苷时，观察到了与甲氧基的氧原子相关的同位素效应，这个氧原子为 ^{16}O 的葡萄糖苷水解的速度比 ^{18}O 的葡萄糖苷水解快 3%，这种速度上的差别与机制 a 相符，这个结果就支持了初始时是断裂甲氧基和糖基之间键的机制。这个机制涉及环状的氧碳正离子 **2.30**，由于形成稳定的离域的正离子，**2.30** 接受半椅式的构象[22]。这是现在比较公认的糖苷水解的机制，但在乙酰解和甲醇解时，一些化合物是经由 b 路线，得到直链式的离子 **2.31** 的中间物[23,24]。

2.27　+H⁺ b −H⁺　**2.28**　+H⁺ a −H⁺　**2.29**

b　　　　+MeOH a −MeOH

2.31　H_2O, $-H^+$ −MeOH b　→　←　H_2O, $-H^+$ a　**2.30**

双糖

在糖苷水解时,即使糖苷的浓度仅有 0.1mol/L,也能得到少量的双糖产物,它们是由游离糖或糖苷对正离子 **2.30** 的竞争攻击而得到的。

1) 端基构型的影响。在研究了许多糖甲基苷的水解后发现,虽然 α-、β-端基异构体的构象都是稳定的[2,25],但 C-1 上的甲氧基位于平伏键时,其水解速度比 C-1 上的甲氧基位于直立键时快 2～4 倍。人们认为,平伏键异构体的质子化产生相对高浓度的共轭酸(原来不利的端基异构效应变成了有利的效应),可能是这种速度差别的原因。另外,由平伏键异构体得到的共轭酸的基态能,相对于其直立键异构体低,这个因素将使直立键异构体活性高,因此水解速度不同是多种因素竞相作用的结果。

2) 糖环上取代物的电子效应。糖苷水解的速度与糖环上 C-2 取代物的电性质关系很大,当在糖苷 **2.32** 中的取代物 X 是吸电子的基团时,O-1 在酸性溶液中质子化所形成的共轭酸,与给电子的取代基相比要弱,因此使水解滞后。糖基‐氧键的断裂同样也滞后,因为形成的碳正离子与后者比更不稳定。因此,当 X 的吸电子性增加时,糖苷的水解速度会放慢。

2-脱氧-β-D-阿拉伯‐己吡喃糖甲基苷 **2.32**(X＝H)的水解速度很快,但如果把 C-2 的氢用羟基来置换(X＝OH),则水解速度慢了 2000 倍,如果把 C-2 的氢用氨基来置换(X＝NH_2),它能在酸性介质中生成强烈吸电子的 NH_3^+,使得水解速度降低 3×10^5 倍。*N*-乙酰胺基的(X＝NHAc)吸电子性远远低于 NH_3^+ 基团的吸电子性,因此,其水解速度比不取代的氨基(X＝NH_2)快 800 倍。这就解释了为什么在水解 2-氨基-2-脱氧糖时,首先要把氨基乙酰化。虽然水解速度增加的部分原因是乙酰胺基的辅助作用,但这个因素的作用不大,因为 α-糖苷的水解速度在同一个数量级,而 α-糖苷中就没有乙酰胺基的辅助的作用。

由上述可见,乙酰胺基的糖苷 **2.32**(X＝NHAc)水解速度比 2-位为 OH 的糖苷(X＝OH)快 5.3 倍,只由电子性质来解释就解释不通,因为乙酰胺基和羟基相比,其吸电子性要稍强,水解速度本应稍慢,而实际上却快了 5.3 倍,其原因是由于(**2.33**)乙酰胺基中的羰基的参与,使得 1-位的甲氧基更容易离去。

2.32　**2.33**　**2.34**　**2.35**　**2.36**

其他位取代基的电子性质对水解速度的影响要小于 C-2 取代基的影响,因为它们距反应中心的距离要远[1]。比如,3-脱氧-α-D-核‐己吡喃糖甲基苷 **2.34**(即

3-脱氧-α-D-葡萄吡喃己糖甲基苷)及其4-脱氧的类似物比α-D-葡萄吡喃糖甲基苷的水解速度分别快20倍和40倍,可是2-脱氧的葡萄糖苷**2.35**却快2000倍。4-脱氧的类似物比3-脱氧的类似物水解速度快,说明立体位阻的因素同样也在起作用,只不过占的份额较小,C-2取代基的电子性质对水解速度起着决定性的作用。

3-位的取代基对水解也有相当大的影响,如3-*O*-烯丙基-2,4,6-三-*O*-苄基-α-D-甘露吡喃糖的甲基苷(**2.37**)能够用0.1mol/L的硫酸-乙酸/水在80 ℃下水解,但是如果将3-位的取代基由给电子的烯丙基换成吸电子的对甲苯磺酰基,用同样的条件,水解反应根本不能发生[26],足见取代基电子性质对水解的重要性。

2.37 —— 0.1 mol/L H_2SO_4, 80℃ ——→

2.38 —— 0.1 mol/L H_2SO_4, 80℃ ——→ 不反应

对C-5取代基的影响也进行了研究,特别是葡萄糖醛酸**2.36**的水解给出了令人感兴趣的结果,由于人们对聚糖醛酸水解知识需求的增加,在这方面进行了很多的研究。人们发现,α-D-葡萄糖醛酸甲基苷在0.5mol/L硫酸溶液中的水解速度比相应的α-D-葡萄糖甲基苷慢,是由于羧基的诱导效应,也正是这一点能部分地解释糖醛酸的双糖如**2.39**为什么稳定,而类醛糖的二糖醛酸如**2.40**具有分子内催化的机制,糖苷键上的氧容易被分子内质子化,水解速度要快很多。

2.39　　　　**2.40**

3)糖环中取代物结构的影响。醛糖中碳的构型发生变化,同样能影响水解速度[1]。例如,α-D-己吡喃糖的水解速度是阿卓糖∶半乳糖∶甘露糖∶葡萄糖为18∶5∶3∶1。对这些结果可以做如下解释:当共轭酸解离为甲醇和半椅式的氧碳正离子时,立体张力释放大,水解就快。对甘露糖和半乳糖苷,它们分别有一个2-位和4-位的直立键羟基,在上述的构象转换中,张力释放要比全是平伏键取代的葡萄糖苷要多。因此,水解反应比葡萄糖快,而阿卓糖苷因为在C-2、C-3含有两个直立键羟

基,构象转换中张力释放更大,所以反应最快。图 2.10 描述了吡喃糖甲基苷直立键取代基在构象转换中的相互位置的变化。

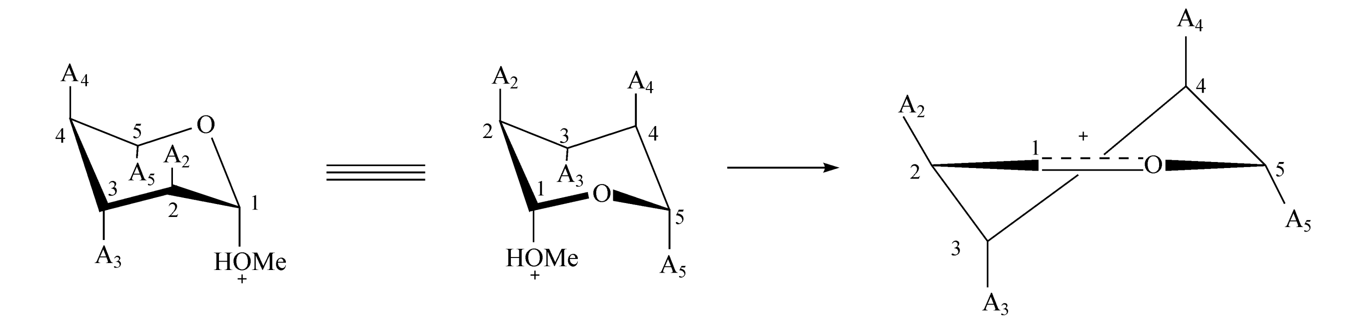


图 2.10　直立键取代基(A_1～A_5)在构象转换中的相互位置的变化

C-2、C-3、C-4 脱氧的吡喃糖苷在构象变化得到环状的氧碳正离子时,相邻的基团相互作用减小,因此,它们的水解反应需要的活化能低,反应速率快。

4) 非糖体的影响。甲基和苯基的非糖体对水解速度的影响不大,这与所提出的水解是受综合因素的控制的机制相符,因为吸电子的基团通过减少共轭酸的浓度使反应速率变慢,但它还有相反的作用,即加速糖基-氧键的裂解。

非糖体还有两个性质是重要的:第一,如果它能使糖苷产生一个稳定的氧碳正离子,糖基-氧键的断裂就能在水解时发生;第二,如果非糖体含有一个羧酸残基,且羧酸残基的非离解质子能在六元环的过渡态中接近糖苷键的氧原子,水解就由于分子内的酸催化而容易发生,类醛糖的二糖醛酸如 **2.40** 具有这些结构特性,在稀酸中就能较快的水解,这个因素也影响着聚糖醛酸中糖苷键的水解速度。

糖苷带有的非糖体如能与金属离子络合,则此糖苷在该金属离子存在下的水解速度就快。例如,8-喹啉基-β-D-葡萄糖苷能与二价铜离子络合得到 **2.41**,其水解速度在 pH 5.5～6.2 时比不络合的糖苷快 10^5 倍[27]。所以,微量的金属离子在此时起的作用就像强酸。这个效应在糖苷酶水解糖苷键时也显现出来,该酶只有在金属离子的存在下,才能充分显示其活性。这与有人所说的断裂 C-1 某些取代物的“远程活化”作用相似(见 2.1.1 节、2.1.2 节、2.2.1 节)。

2.41

（2）酸催化的呋喃糖苷水解

环戊基的卤代物和对甲苯磺酸酯能进行单分子的亲核取代反应，这个反应比相应的环己基的衍生物快得多，因为对五元环的化合物，反应的碳是由四面体的基态，到三角形的过渡态，其张力明显的大于六元环的衍生物[28]。在反应时张力释放大，因此，呋喃糖的烷基苷在酸的水溶液中水解的速度，要比相应的吡喃糖苷快几个数量级，就不足为怪了。但是以上的类推不能随便用，因为呋喃糖苷的水解可以有多种不同的机制，比相应的碳环化合物复杂多了。呋喃糖苷水解时，糖基-氧键的断裂也能发生，但动力学的证据表明，呋喃糖苷的水解的机制依赖于非糖体的结构，几种机制之间能达到很好的平衡[29,30]。另外，带有吸电子基团的糖苷水解时经由呋喃糖的离子 **2.42**，而另外的糖苷水解时经由直链的氧碳正离子 **2.43**。

+H⁺, −MeOH　　+H⁺

2.42　　**2.43**

（3）碱催化的吡喃糖苷键的水解

烷基糖苷仅在激烈的条件下才与碱的水溶液反应，β-葡萄糖甲基苷在 170℃、2.5mol/L 的氢氧化钠水溶液中能缓慢的裂解，在这样的条件下，所形成的产品还能经历进一步的分解反应[31]。与此相反，芳基糖苷在温和的条件下就能反应，特别是当苯环含有吸电子的基团，或醛糖结构中有一个相邻的羟基有参与作用时，反应就更容易。当用 1.3mol/L 的氢氧化钾溶液在 100℃处理 β-葡萄糖苯基苷 **2.44** 时，9h 后能得到 88％的 1，6-缩水-β-D-葡萄吡喃糖（**2.45**）。2-*O*-甲基的类似物及 α-葡萄糖苯基苷在同样的条件下就得不到 1，6-缩水内醚糖，从另一方面证明了此机制。

2.44　　**2.45**

Horton 观察到了另外类型的反应，如 α-D-葡萄糖对硝基苯基苷（**2.46**），在 3.9mol/L 的氢氧化钾水溶液中、60℃下，能经由 Meisenheimer 的络合物裂解，其裂解速度是其 α-D-葡萄糖苯基苷类似物的 10^5 倍[32]。在这些条件下，芳基经由中间物 **2.47** 先迁移到 O-2，然后到 O-3，接着断裂得到的 3-*O*-对硝基苯基 D-葡萄吡喃糖转化为糖酸。

2.46 **2.47**

糖苷裂解的另外一种机制可能涉及 1,4-缩水内醚。因为用碱处理 β-D-甘露吡喃糖苯基苷 **2.48**，得到 1,6-缩水内醚糖 **2.49**，其中间物应是 1,4-缩水内醚 **2.50**，它是由 **2.48** 的 4-OH 从背后攻击 C-1，取代 PhO，发生分子内环化而得到的。虽然 1,4-缩水内醚中间物 **2.50** 没有从反应物中被分离到，但用另外的方法，已经制备出来这样的缩水内醚的衍生物。

KOH, 100℃ / $-PhO^-$

2.48 **2.50** **2.49** (57%)

（4）糖苷的酶解

很多的糖苷都能被酶水解，这种酶被称为糖苷酶，这些酶有很高的选择性，不仅是对糖，而且对糖的端基异构体都有很高的选择性。麦芽糖酶，是一个 α-D-葡萄糖苷酶，由大麦的麦芽中得来，能催化 α-D-葡萄糖甲基苷的水解，但对 β-的异构体就没有作用；相反，苦杏仁酶是一个 β-D-葡萄糖苷酶，它能水解 β-D-葡萄糖甲基苷，但对 α-的异构体就没有作用，有一些糖苷酶在断裂糖苷键后仍能维持糖端基的原构型（如 β-半乳糖苷酶和溶菌酶），而另外的糖苷酶却使糖的端基构型翻转（海藻糖酶和淀粉酶），其机制与酸催化的水解类似。

溶菌酶是一个由鸡蛋白中得到的酶，含有 129 个氨基酸，氨基酸之间用简单的

多肽链相连。在四个地方有双硫键形成的交联点,它的三级结构已经用 X 射线衍射的方法测定。这个酶能水解某些细菌的胞壁多糖,它们含有交替的 β-(1→4)-连接的 2-乙酰胺基-2-脱氧-D-葡萄糖(GlcNAc)和 2-乙酰胺基-2-脱氧-3-*O*-乳酰基-D-葡萄糖(*N*-acetyl muramic acid,NAM),水解的产物为四糖 GlcNAc-NAM-GlcNAc-NAM 和双糖 GlcNAc-NAM[1,33]。对此酶的合适基准底物是含有 4,5,6 个 GlcNAc 的、β-(1→4)-连接的寡糖,即 $GlcNAc_4$、$GlcNAc_5$ 和 $GlcNAc_6$,这些寡糖都能被溶菌酶水解;相反,溶菌酶对三糖 $GlcNAc_3$ 的水解作用就较差,因为该酶能与三糖形成络合物,这个络合物抑制了水解。这个酶络合物的结构已经用 X 射线衍射的方法测定,结果表明,水解的活性部位是溶菌酶蛋白质中的一个疏水的裂缝。在络合物中有六个氢键,因此一般认为,类似的结合也存在于酶和底物之间。在一个底物的附近,只有两个官能基团位于能起催化作用的正确位置,一个是谷氨酸的羧酸基,它是该蛋白质的第 35 个残基,另一个是天门冬氨酸的羧酸阴离子,它是该蛋白质的第 52 个残基。前者催化如图 2.11 所示,而后者或是在糖环的 C-1 提供直接的亲核协助,或是催化乙酰胺基在 C-1 的参与作用。

Glu 35 NAMO OH O H O C O HO HNAc O NAM O - O C Asp 52 → EH → NAMO OH O HO HNAc OH

图 2.11 糖苷的酶解

后来找到了坚实的证据,证实了如图 2.11 所示的经过一个糖基酯中间体 **EH** 的反应机制[34],否定了由糖基碳正离子和酶的天门冬氨酸的羧基组成的离子对的中间物的机制。

(5) 转移糖苷化反应

在酸催化下,用一个醇溶液处理糖苷,发现糖苷中原来的非糖体部分能被来自醇溶剂的非糖体取代,这样的转移糖苷化反应,对从多糖制备简单的糖苷特别有用,如由甘露多糖制备甘露糖的甲基苷。

转移糖苷化反应同样能在糖苷酶催化下进行,这个方法已经被用于合成寡糖。采用的手段是,在糖苷酶存在下,用大量过量的糖基受体来处理一个糖基供体,所

用的糖苷酶是用尝试法筛选出来的,它能在受体的指定的羟基上发生指定构型的糖基化[35]。双糖、寡糖、芳基糖苷以及糖基的氟代物都能被用作糖基供体,例如,葡萄吡喃糖甲基苷 **2.52**(糖基受体),能在 α-D-半乳糖苷酶的存在下,被 α-D-半乳吡喃糖对硝基苯基苷(**2.51**,糖基供体)高区选的糖基化,得到 α-(1→3)-连接的半乳糖基葡萄糖 **2.53**。与此方法相似,也能用糖基转移酶及复杂的糖基磷酸酯(如 UPDG)来合成寡糖。

2.51(6 mmol) + **2.52**(90 mmol) —半乳糖苷酶; NaH_2PO_4, H_2O/DMF; 22℃,7 d→ **2.53**(27%)

芳基糖苷能用电化学的方法在适宜的、无水的、含电解质的极性溶剂中进行糖基化。此方法仅需近乎等摩尔比例的醇[36]。例如,当电流通过含有 2,3,4,6-四-*O*-苯基-β-D-葡萄吡喃糖苯基苷(**2.54**)、高氯酸锂及 1.2 摩尔比的甲醇的乙腈溶液时,得到了 2,3,4,6-四-*O*-苯基-D-葡萄吡喃糖甲基苷 **2.57**,其 α/β 为 1∶4。如果存在邻基参与作用,就能得到几乎全是 β-的产物,例如,用 2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-β-D-葡萄吡喃糖苯基苷在同样的条件下进行反应,得到了 2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-D-葡萄吡喃糖甲基苷,产率为 79%,而 α/β 达到了 1∶32。用这种方法已经制备了几种糖苷及双糖。

2.54 —MeOH, $LiClO_4$; MeCN→ **2.55** —(−PhO·)→ **2.56** —+MeOH, $-H^+$→ **2.57**

2.58 —MeOH, Bu_4NBF_4; MeCN→ **2.59** —(−PhS·)→ **2.56**

在电化学方法的过程中,芳基糖苷的苯氧基上的氧原子单电子转移在阳极发生。首先得到游离基阳离子 **2.55**,然后 **2.55** 离解,得到吡喃糖的阳离子 **2.56**,最后通过醇的攻击得到糖苷 **2.57**。类似的转换用硫代糖苷能更容易发生,由化合物 **2.58** 通过硫代游离基的阳离子 **2.59**,也得到糖苷 **2.57**。

（6）烯基糖苷的裂解

1）烯戊基糖苷。在合成上最引人注目的糖的端基取代物是那些带有好的离去基团、容易产生糖基正离子的糖化合物。这种糖衍生物通常是卤代物、硫代物及亚胺酯，O-的糖苷不在此列，因为1-烷氧基不是好的离去基团。但是Fraser-Reid发现，戊-4-烯基糖苷是个例外。当卤离子加成到非糖体的双键后，随着端基氧原子的参与，非糖体就变成了离去基团[37～40]（如**2.61**和**2.62**），此时在端基异构中心就能发生亲核取代。丁二酰基亚胺溴（NBS）及碘二可力丁高氯酸盐（IDCP）是常用的产生卤离子的卤代物，它们能使戊-4-烯基糖苷活化，成为糖基供体。采用这样的活化方法，在室温下用不同的醇可以得到高产率的糖苷键，因此是合成寡糖的一个方法。例如，戊-4-烯基2,3,4,6-四-*O*-苄基α-或β-D-葡萄吡喃糖苷**2.60**与甲醇在NBS存在下（路线a），在乙腈中反应，得到2,3,4,6-四-*O*-苄基α-或β-D-葡萄吡喃糖甲基苷**2.63**，产率为85%，α/β为1∶3。而如果用IDCP（路线b），并用乙醚/二氯甲烷为溶剂，产率则为85%，α/β则为3∶1。所产生产物的构型与溶剂和离子对的性质有关，而与起始糖苷的端基构型无关。

当用1.5摩尔比的IDCP，使等摩尔的糖基受体**2.64**与戊-4-烯基2,3,4,6-四-*O*-苯基α-/β-D-葡萄吡喃糖苷（**2.60**）反应时，得到α-/β-（1→6）-连接的双糖**2.65**。很明显，糖基受体**2.64**的自缩合反应没有发生，说明它的戊-4-烯基没有被活化，而**2.60**的戊-4-烯基却被活化，这在合成上很有用。究其原因，在于**2.64**中2-位的酯基的吸电子效应抑制了戊-4-烯基的活化。

AcO, AcO, AcO, OH, O, O — 2.64 + BnO, BnO, BnO, OBn, O, O — 2.60 —IDCP, CH_2Cl_2→ 2.65

—MeONa, MeOH; BnBr, NaH, DMF; 二异丙叉化半乳糖; IDCP, MS, CH_2Cl_2→ 2.66 → 2.67

吡喃环的结构特征能影响端基的活性,化合物具有相同的 C-1 取代基,却可以有不同的反应活性,于是 Fraser-Reid 提出了活泼的(armed)和不活泼的(disarmed)的概念[37~40]。一般说来,活泼的戊-4-烯基糖苷在 C-2 上有烷氧基或脱氧,不活泼的戊-4-烯基糖苷在 C-2 有吸电子的基团如酯基、卤代基,或者在 2,3-位或 4,6-位有缩醛基,使其不易形成半椅式的葡萄吡喃糖阳离子的中间体。

活泼的和不活泼的糖基供体的概念在寡糖合成中被接受并被反复使用。例如,不活泼的 α-连接的双糖糖苷 **2.65** 能够通过用苄基取代乙酰基,变为七苄基化的被活化的双糖,它与 1,2∶3,4-二-*O*-异亚丙基-α-D-半乳糖反应,得到三糖 **2.66**。

类似的活泼的和不活泼的糖基供体对是硫代糖苷[41]、2-吡啶基硫代糖苷[42]和糖烯[43],它们在寡糖合成上具有通用的价值。但立体选择性不高是此方法的缺陷,期待着对方法进行改进以得到更好的立体选择性。

2) 异丙烯基糖苷。这些糖苷能够作为糖基供体,在酸性条件下适于制备双糖。这个反应较特殊,因为直接取代端基上基团的取代反应并未发生,而是糖基受体的羟基与糖基供体的非糖体的烯基加成,生成一个混合糖的缩醛[19](见结构式 **2.22**),脱掉丙酮后就得到双糖。例如,当 2,3,4,6-四-*O*-苄基-α-或 β-D-葡萄吡喃糖异丙烯基苷与 2,3,6-三-*O*-苄基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷,在二氯甲烷中用三甲基硅三氟甲磺酸酯(TMSOTf)为催化剂反应时,生成七-*O*-苄基-半乳糖基葡萄糖的甲基苷 **2.23**,产率为 70%,α∶β 为 4∶1。这个反应的中间体就是混合糖的缩醛 **2.22**。异丙烯基糖苷本身稳定性很差,只能用于反应机制研究,没有实用价值。

(7) 糖苷的乙酰解

乙酰解经常用于多糖的解聚,例如,用 5%硫酸/乙酸-乙酸酐溶液,在 30℃下

处理纤维素 48h,得到全乙酰化的寡糖,其中大的寡糖能到七糖。如果反应 100h,主要得到纤维双糖和三糖[44]。但是如果进行葡萄吡喃糖甲基苷 **2.68** 和 **2.70** 的乙酰解,反应要复杂得多。比如,在硫酸和三价铁离子的存在下,用乙酸酐处理 α-异构体 **2.68**,得到 91%的 α-和 β-葡萄吡喃糖全乙酰物 **2.72**,但是在同样的条件下处理 β-异构体 **2.70**,得到 48%的 α-和 β-葡萄呋喃糖全乙酰物 **2.75** 和 23%的直链式七乙酰物 **2.74**,**2.72** 只占 24%[23,45]。因此,α-异构体 **2.68** 在反应时,经由了断裂糖基-非糖体的键,得到环状离子 **2.69**,而直链式的乙酰基的缩醛 **2.73**,是由乙酰解直链式的离子 **2.71** 而得,**2.73** 是个中间体,β-异构体 **2.70** 的反应要通过这个中间体进行反应,但这不是 β-异构体 **2.70** 反应的唯一途径,因为在此反应条件下,乙酰基的缩醛 **2.73** 仅能产生呋喃糖全乙酰物 **2.75** 和直链式七乙酰物 **2.74**,24%的吡喃糖全乙酰物 **2.72** 可能是通过另外一条途径,即经由环状离子 **2.69** 得到的。

Ac_2O, H_2SO_4; $FeCl_3$

2.68 **2.69** **2.72**

Ac_2O, H_2SO_4; $FeCl_3$

2.70 **2.71** **2.73**

2.74 **2.75**

α-吡喃糖苷也不是只沿一条途径乙酰解。例如,α-D-甘露吡喃糖甲基苷就给

出一个由环状和直链式中间物离子得来的 3∶2 混合物，而 α-D-木吡喃糖甲基苷在三氟化硼存在下乙酰解时，完全经由直链式阳离子的中间物[46]。吡喃糖苷的乙酰解可能有几种不同的途径，现在对决定途径的因素尚不清楚，因此，对反应机制的推断也不能只考虑 C-1 氧原子的性质，对不同的 Lewis 酸催化也应该尝试。

（8）由糖苷得到的 C-烯丙基苷

用烯丙基三甲基硅在三甲基硅三氟甲磺酸酯（TMSOTf）存在下，在乙腈中与全苄基化的吡喃糖甲基苷反应，能得到 α-C-糖苷。例如，全苄基化的 α-D-葡萄吡喃糖甲基苷与烯丙基三甲基硅反应，就得到了以 α-D-葡萄吡喃糖烯丙基-C-苷为主的化合物[47]。用糖基的乙酸酯和卤代物也能得到相似的结果，对 C-苷的合成方法已经有综述[48]。

OBn, O, BnO, BnO, BnO, OMe + $Me_3Si—CH_2—CH═CH_2$ —MeCN, TMSOTf→ OBn, O, BnO, BnO, BnO, $CH_2—CH═CH_2$

（9）糖苷的硫解

用类似于 Fischer 糖苷化反应的过程，通过酸催化进行简单的 O-糖苷的硫解，可以发生硫转移糖苷化，得到 1-硫代糖苷[49]，例如，用乙硫醇和浓 HCl 处理 α-D-甘露吡喃糖甲基苷，得到了低产率的 β-D-甘露吡喃糖乙基硫苷[50]。更好的方法是用全醚化的氧苷和硫烷基或硫芳基三甲基硅醚，在二碘化锌和四丁基碘化铵的存在下反应[51]。例如，用硫苯基三甲基硅与全三甲基硅醚化的 α-D-葡萄吡喃糖甲基苷（**2.76**）反应，主产物为 α-D-葡萄吡喃糖硫苯基苷（**2.77**），此方法也适用于 2-脱氧糖苷[52,53]。

$OSiMe_3$, O, Me_3SiO, Me_3SiO, Me_3SiO, OMe (**2.76**) —$PhSSiMe_3$, ZnI_2, Bu_4NI, $(CH_2Cl)_2$→ OH, O, HO, HO, HO, SPh (**2.77**)

（10）糖苷转换为卤代物

将全保护的糖的甲基苷放在沸腾的三氯甲烷中，在二卤化锌存在下用 α-、β-二卤代甲基醚处理时，能得到相应的糖基氯代或溴代物[54]。糖基氯代物的典型产率是 70%，而糖基溴代物的产率仅为 50%。用糖基酯为原料，也能进行类似的反应。

吡喃糖基和呋喃糖基的溴代物同样能由相应的苄基糖苷的游离基溴化而得到。例如，当这些糖苷的四氯化碳溶液在溴代三氯甲烷存在下被照射时，或是与丁

二酰亚胺基溴(NBS)一起加热时,能发生二溴代,得到不稳定的苯基二溴甲基糖苷,它解离后通常能给出70%～80%的糖基溴代物[55],反应如下

$$GlcOCH_2Ph \longrightarrow GlcOCHBrPh \longrightarrow GlcOCBr_2Ph \longrightarrow GlcBr + PhCOBr$$

(11) 糖苷的氧化

臭氧与带有平伏键的糖苷反应,得到相应的糖酸酯。例如,由2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-β-D-葡萄吡喃糖甲基苷(**2.78**),得到2,3,4,5,6-五-*O*-乙酰基-葡萄糖酸甲酯**2.82**。这个转化受强的立体电子效应的控制,起初是由臭氧从C-1摘掉直立键的氢负离子,这个反应易发生,因为C-1上连着的两个氧原子(O-1及O-5)的孤对电子的轨道能与C-1—H-1键成反式共平面的位置(**2.79**)。所得到的氢三氧物**2.80**裂解得到四-*O*-乙酰基-葡萄糖酸甲酯,在反应介质中接着被乙酰化得到五乙酰化的产物**2.82**[56,57]。

虽然**2.80**在裂解时没生成内酯,但有一些在结构上与**2.80**很接近的原酸在分解时没有很高的立体选择性,除得到糖酸酯外,也得到了内酯[58]。

带有直立键的α-吡喃糖苷不被臭氧氧化。

三氧化铬在乙酸中对全保护的糖苷的氧化作用,也类似的依赖于糖苷的构型[59],β-衍生物**2.78**能被平稳地氧化,也得到相应的开环的产物,但是分离到的是2,3,4,5-四-*O*-乙酰基-D-木-己酮糖酸酯**2.81**,它是由氧化得到的中间物的酯的C-5羟基得到的。

(12) 糖苷的螺环缩酮化

糖苷的非糖体部分如果能够产生游离基的中心,就能进行分子内的反应,摘除掉C-1上的氢原子,得到游离基,它接着与非糖体反应,就能得到螺环缩酮。Descotes研究组做了光引发的氢离子的摘除,由β-糖苷**2.83**在苯中的溶液用紫外

线的照射得到了顺反式混合的 β-螺环缩酮 **2.85**[60,61]。由于被端基的氧原子活化,C-1 上的 H 能在立体电子效应的控制下被摘除而得到双游离基 **2.84**,关环反应立体特异性地攻击端基中心的 α-一面,得到 β-螺环缩酮 **2.85**。**2.83** 的 α-异构体在同样条件下反应很慢,很难有产物生成,可能是由于平伏键上的氢原子的摘除在立体电子效应方面是不适合的。

AcO OAc O AcO HO O Me O **2.83** — *hν*, MePh → [AcO OAc O AcO HO O Me OH **2.84**] → AcO OAc O AcO HO O Me OH **2.85**

2.1.2　分子内的糖苷——1,6-、1,2-、1,3-及 1,4-缩水内醚糖

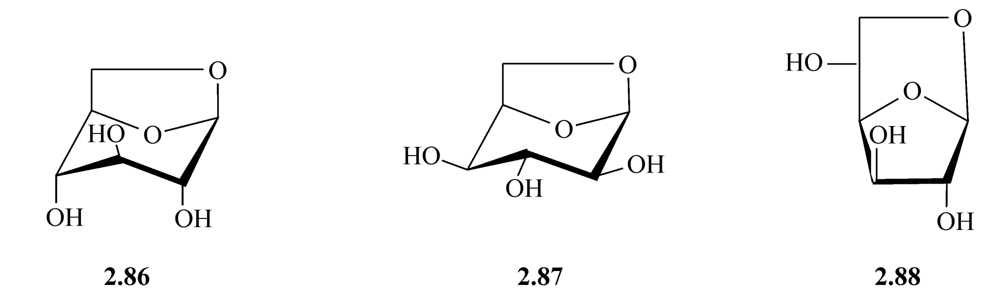
在一般的糖苷中,非糖体和糖基部分来自两个分子。但是由于糖的多羟基性质,就有可能是分子内的某个羟基与端基的羟基进行分子内反应,使非糖体和糖基部分都处于同一个分子之中,这就是吡喃糖或呋喃糖的缩水内醚。缩水内醚能作为开环聚合的原料,得到一类特殊的均聚多糖[62]。

2.1.2.1　1,6-缩水内醚糖

当加热糖的稀无机酸水溶液的时候,能够确立一个平衡,各种缩水内醚糖是平衡中的组分,在理论上,能得到各种缩水内醚糖,但是实际上只能得到稳定的缩水内醚糖。1,6-缩水内醚吡喃糖是最稳定的产物。由于 D-型糖的吡喃环有 $^4C_1$ 构象,而己糖中最常见的葡萄糖、半乳糖、甘露糖在 $^4C_1$ 构象下都是稳定的,因此形成这些缩水内醚的量很小,分别为 0.2%、0.8%和 0.8%。与此相反,D-型糖中在 $^4C_1$ 构象下不稳定的糖如 D-塔罗糖、D-阿罗糖、D-古洛糖、D-阿卓糖和 D-艾杜糖的 1,6-缩水内醚所占的比例分别为 2.8%、14%、65%、65%和 86%[63]。

让我们来审视两个极端的例子:D-葡萄糖的 1,6-缩水内醚 **2.86** 和 D-艾杜糖的 1,6-缩水内醚 **2.87**。前者在进行分子内反应时,所有的羟基都处于直立键,立体位阻大,因此不稳定,而后者在进行分子内反应时,所有的羟基都处于平伏键,立体位阻最小,很稳定。另外的一些己糖则处于这两者之间。

在非质子溶剂中,糖的性质变化很大,在酸性条件下,形成呋喃糖的 1,6-缩水内醚,因此,当 D-阿罗糖、D-半乳糖、D-葡萄糖、D-甘露糖在含有对甲苯磺酸的 DMF 中加热,恒沸去水时,分别得到 78%、87%、35%、22%和 86%的 1,6-呋喃糖缩水内醚,半乳糖的 1,6-呋喃糖缩水内醚能用直接结晶法得到,产率 33%。



葡萄吡喃糖1,6-缩水内醚　　艾杜吡喃糖1,6-缩水内醚　　葡萄呋喃糖1,6-缩水内醚

1,6-缩水内醚糖是最常见的,与 1,2-、1,3-和 1,4-缩水内醚糖相比,有更大的稳定性,且能用多种方法制备[64]。D-艾杜糖、D-阿卓糖和 D-古洛糖的 1,6-缩水吡喃内醚能从游离糖用酸处理得到,另外也能用多糖的热解聚方法得到,如 D-甘露糖 1,6-缩水吡喃内醚能由减压热解橡子甘露多糖的蒸馏液中获得,而橡子甘露多糖是由 β-(1→4)-连接甘露多糖组成的。这个反应的可能机制是经由一个 1,4-缩水吡喃内醚的中间体,就像碱裂解苯基 β-D-甘露糖的机制一样(**2.50**)。为此吡喃环必须先接受一个 $B_{1,4}$ 的构象然后是 $^1C_4$ 的构象,对多糖中非还原末端的单糖,这种构象是容易达到的。因此,这些单糖能够一个一个地、顺序地变为内醚糖。与橡子甘露多糖裂解类似,在无氧、减压的情况下加热处理淀粉和纤维素,也能得到 D-葡萄吡喃糖 1,6-缩水内醚。

己吡喃糖的 1,6-缩水内醚也可以由 C-6 羟基攻击 C-1 的离去基团来制备。例如,用碱处理 2,3,4-三-*O*-乙酰基葡萄吡喃糖的溴代物和氟代物,都能得到葡萄糖的 1,6-缩水吡喃内醚,涉及 O-6 打开 1,2-环氧化合物,反应如下

2.45

1,6-缩水内醚糖与糖苷的性质相近,它们在碱的水溶液中稳定,但是能在酸催化下开环。例如,2,3,4-三-*O*-乙酰基葡萄吡喃糖的 1,6-缩水内醚用溴化氢的乙酸溶液处理,得到 2,3,4-三-*O*-乙酰基葡萄吡喃糖的溴代物。但在等摩尔的三氟化硼存在下,回流全苄基化的葡萄吡喃糖的 1,6-缩水内醚的甲醇溶液 3h,得不到甲基苷的产物,说明这个酸对开环来讲还不够强。但是,在严格无水的条件下,全苄基化的葡萄吡喃糖的 1,6-缩水内醚及全苄基化的甘露吡喃糖的 1,6-缩水内醚,能在催化量的 Lewis 酸如五氟化磷存在下,在二氯甲烷中,−78℃下发生立体有规的聚合,得到相应的 α-(1→6)-连接的葡萄多糖和甘露多糖,所含的糖基可多达 3000

个[65]。对其聚合反应机制,认为是由内醚糖分子,攻击 1,6-缩水内醚糖与已经由五氟化磷开环的葡萄糖形成的共轭酸,而不是攻击环氧环开链后的离子中间体,如图 2.12 所示。

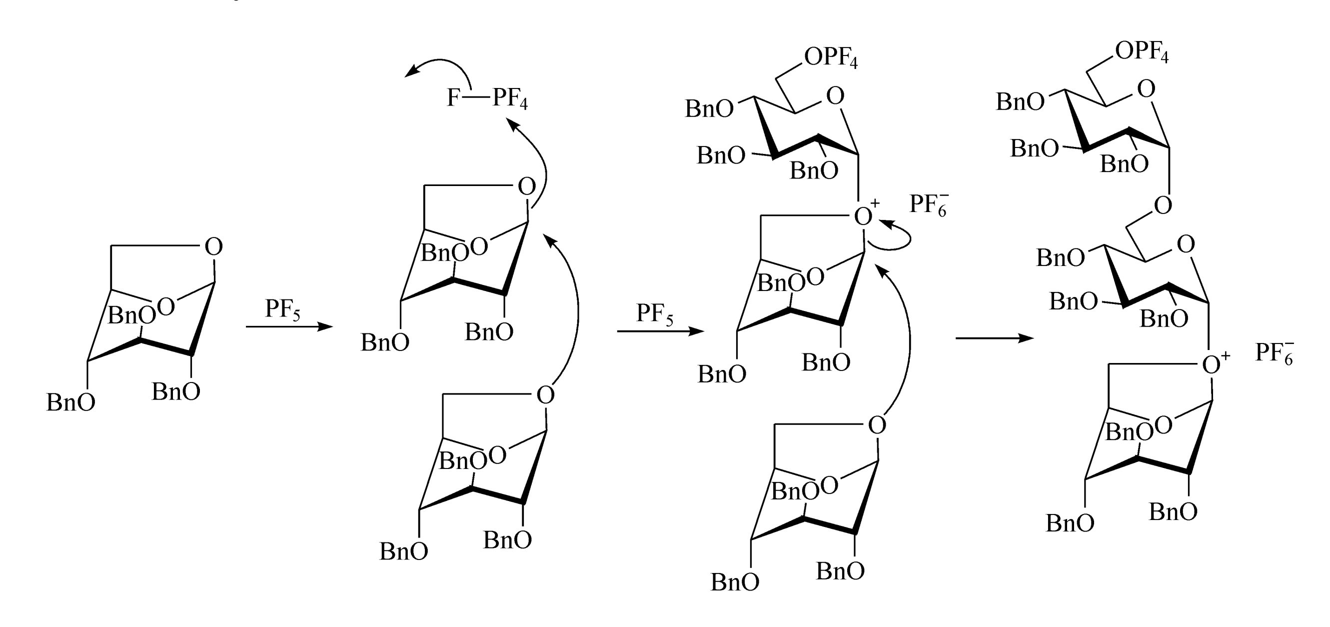


图 2.12　苄醚化葡萄糖 1,6-缩水内醚聚合的机制

α-(1→6)-连接的葡萄多糖、α-(1→6)-连接的甘露多糖及 α-(1→6)-连接的半乳多糖都能用这种方法方便地制备,这种方法也是迄今为止获得高分子量① 均聚多糖的最好方法。

α-(1→6)-连接的葡萄多糖　　α-(1→6)-连接的半乳多糖　　α-(1→ 6)-连接的甘露多糖

2.1.2.2　1,2-缩水内醚糖

1,2-缩水内醚糖是活性很高的化合物,因为它们的环套环的结构的张力很大,这使得它们的分离及储存很困难。最近才合成了一些 1,2-缩水内醚糖,合成时在 C-1 放上离去基团,C-2 连有羟基,其他位都保护起来,在碱性条件下关环,得到所

① “分子量”现应改为“相对分子质量。”为了遵从读者的阅读习惯,本书仍沿用旧用法。

需的1,2-缩水内醚糖[66,67]。游离的1,2-缩水内醚糖,即1,2-缩水内醚环与游离羟基共存的糖至今也未获得。

（1）Brigl的方法

1,2-缩水内醚糖的第一次合成,是用氨处理3,4,6-三-*O*-乙酰基-2-*O*-三氯乙酰基-β-D-葡萄吡喃糖氯代物**2.89**的苯溶液,首先选择性的移除2-位的三氯乙酰基得到**2.90**,接着由2-位的O攻击C-1取代氯得到70%的1,2-缩水内醚糖**2.91**[68]。1,2-缩水内醚糖又叫Brigl内醚,曾用于蔗糖的首次合成。

NH_3, PhH

2.89 **2.90** **2.91**

（2）糖烯氧化法

直接氧化保护的糖烯中的双键,也能得到1,2-缩水内醚糖。由于过氧化丙酮能用于此反应,制备1,2-缩水内醚糖就简单多了[69,70],因为能在原地进行氧化,得到的副产物丙酮不影响反应,且能很容易通过蒸发移除。例如,三-*O*-苄基-D-糖烯**2.92**在用过氧化丙酮处理时,就得到苄基化的葡萄糖1,2-缩水内醚**2.93**,挥发掉反应的副产物丙酮,产物几乎能定量的得到。

2.93与部分保护的糖烯反应,得到的寡糖**2.94**含有烯键,能够进一步被氧化,与糖偶联,这在寡糖合成中很有用。

1,2-缩水内醚糖的环氧环非常容易打开,如**2.91**能还原Fehling溶液,但不能用甲氧基钠除掉**2.91**的乙酰基,因为环氧环会被同时破坏。1,2-缩水内醚糖能发生各种在C-1的亲核取代反应,如果其余的基团没有邻基参与作用,亲核试剂开环时伴随着C-1构型的翻转。实际上,全乙酰化的1,2-缩水内醚糖**2.91**能够进行的反应有限,多数情况下,是将除C-1、C-2外的其他羟基醚化,这样才能做进一步的反应。例如,苄基化的葡萄糖1,2-缩水内醚**2.93**能进行一系列的化学转换,能由它制备叠氮化合物、氟代物、硫苷、氮苷、氧苷、双糖等,如图2.13所示。

但是此方法对某些糖的立体选择性并不高,会同时得到两种1,2-缩水内醚。例如,对木糖的烯糖,其氧化的产物为一个混合物,其中木糖的1,2-缩水内醚与来苏糖的1,2-缩水内醚的比例为4∶1,而葡萄糖烯反应的选择性则很高,其产物中葡萄糖与甘露糖1,2-缩水内醚的比例为20∶1[71]。

木糖1,2-缩水内醚(80%) 来苏糖1,2-缩水内醚(20%)

葡萄糖1,2-缩水内醚(95%)　甘露糖1,2-缩水内醚(5%)

2.92　2.93　2.94

Me_2CO, CH_2Cl_2　Bu_4NN_3　Bu_4NF　Bu_4NSPh　$BnNH_2$, $ZnCl_2$　$ZnCl_2$　MeOH $ZnCl_2$　$ZnCl_2$

图 2.13　1,2-缩水内醚糖的反应

由糖烯制备1,2-缩水内醚糖的方法,在寡糖合成和天然皂苷的合成中有重要应用。原因是由于这个制备是在反应的"原地"完成的。另外,此方法在制备含有β-连接的 *N*-乙酰基葡萄糖或半乳糖中都有很好的应用[72]。这个方法的缺陷是,反应要在稀溶液中进行,不能大量制备,很难用这个方法制备缩水内醚环与3-位取代基同向的内醚糖,这是由氧化时的立体选择性所决定的,且在某些情况下,得到的缩水内醚糖是混合物。

(3) 分子内关环的方法

通用的、制备各种1,2-缩水内醚糖的方法仍是将离去基团如Cl或F放在C-1上,在C-2位放一个游离羟基,最好是放一个酯基,如乙酰基或苯甲酰基,由于2-位有酯基的保护,糖的卤代物的稳定性比2-位不保护时大大增加,使得操作更加可行。在碱性条件下使此卤代物关环。得到所需要的1,2-缩水内醚糖的苄醚[73,62],

下面的反应式分别表述了苄醚化的甘露糖 1,2-缩水内醚和苄醚化的葡萄糖 1,2-缩水内醚的制备,前者用 α-的氯代物作为关键的前体,而后者用 β-的氟代物作为关键的前体。关环反应中所用的碱可以是氢化钠,也可以是叔丁醇钾,所用的溶剂一般是四氢呋喃。

用这个经典的分子内 S_N2 的关环反应,制备出了一系列的 1,2-缩水内醚糖,如 D-塔罗吡喃糖(D-Talp)**2.95**[74]、6-脱氧-D-塔罗吡喃糖(6-deoxy D-Talp)**2.96**[75]、D-阿卓吡喃糖(D-Altrop)**2.97**[76]、D-半乳吡喃糖(D-Galp)**2.98**[77]、6-脱氧-D-葡萄吡喃糖(6-deoxy D-Glcp)**2.99**[78]、6-脱氧-D-半乳吡喃糖即 D-岩藻吡喃糖(6-deoxy D-Galp)**2.100**[79]、6-脱氧-D-甘露吡喃糖(6-deoxy D-Manp)**2.101** 即 D-鼠

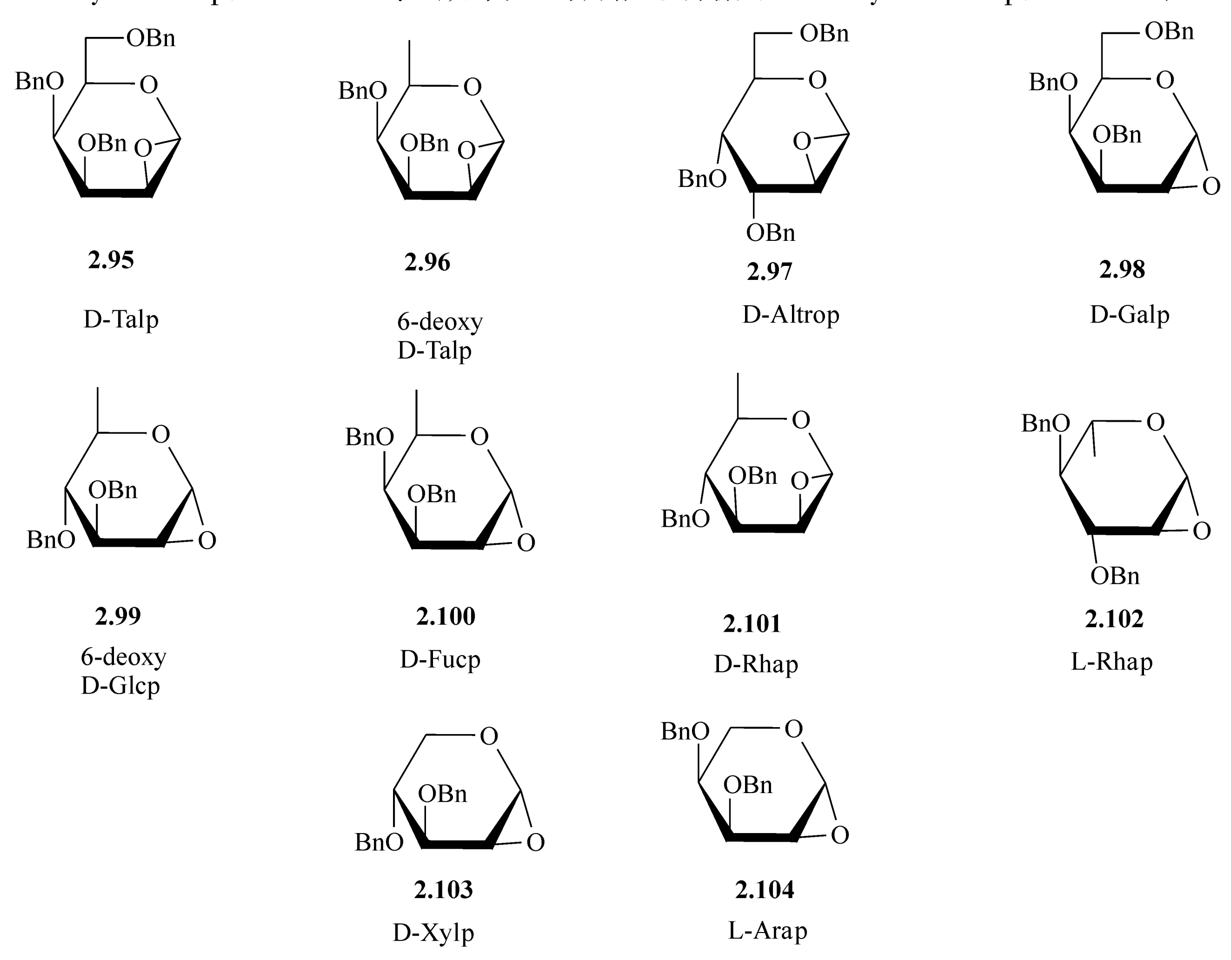


图 2.14　用分子内 S_N2 的关环反应制备出的 1,2-缩水内醚糖

李吡喃糖，6-脱氧-L-甘露吡喃糖（6-deoxy L-Manp）**2.102** 即 L-鼠李吡喃糖[80]、D-木吡喃糖（D-Xylp）**2.103**[81]、L-阿拉伯吡喃糖（L-Arap）**2.104**[82]等，见图 2.14。

（4）反向分子内关环的方法

最近还发展了另一种制备 1,2-缩水内醚糖的方法，即把离去基团放在 C-2 上，而在 C-1 上放一个羟基或者酯基，称为反向关环。这个方法很适用于制备呋喃糖的 1,2-缩水内醚。以下一系列的呋喃糖 1,2-缩水内醚糖已经用此方法得到[83]，如图 2.15 所示。由于离去基团放在 2-位，在进行分子内的 S_N2 反应时，2-位的构型就发生了翻转，所得到的 1,2-缩水内醚糖是关环前糖的 2-位叉向异构体。例如，由葡萄呋喃糖的 1-羟基-2-磺酸酯的衍生物 **2.105** 关环，得到的是甘露呋喃糖的 1,2-缩水内醚 **2.106**；由甘露呋喃糖的 1-羟基-2-磺酸酯的衍生物 **2.107** 关环，得到的

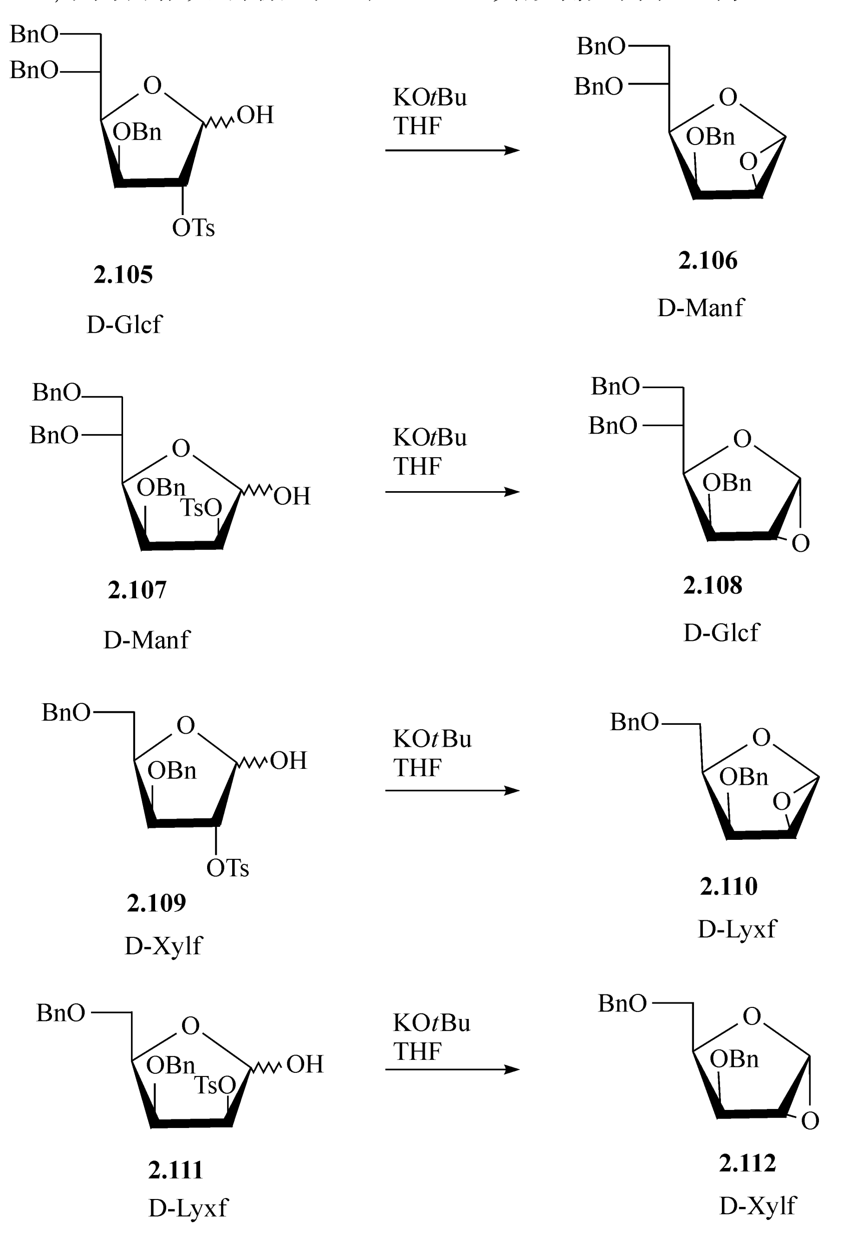


图 2.15　反向关环制备 1,2-缩水内醚糖

是葡萄呋喃糖的 1,2-缩水内醚 **2.108**;由木呋喃糖的 1-羟基-2-磺酸酯的衍生物 **2.109** 关环,得到的是来苏呋喃糖的 1,2-缩水内醚 **2.110**;相反,由来苏呋喃糖的 1-羟基-2-磺酸酯的衍生物 **2.111** 关环,得到的是木呋喃糖的 1,2-缩水内醚 **2.112**。

实际上,这个方法是先在吡喃糖上应用的。例如,由 D-葡萄吡喃糖的 1-羟基-2-磺酸酯 **2.113** 得到 D-甘露吡喃糖的 1,2-缩水内醚 **2.114**[84];或由 D-甘露吡喃糖

图 2.16　反向关环制备 1,2-缩水内醚糖

的 1-羟基-2-磺酸酯 **2.115** 得到 D-葡萄吡喃糖的 1,2-缩水内醚 **2.116**;应用于其他吡喃糖也获得成功,如由 D-阿卓吡喃糖的 1-羟基-2-磺酸酯 **2.117** 得到 D-阿罗吡喃糖的 1,2-缩水内醚 **2.118**[76];以及由 D-木吡喃糖的 1-羟基-2-磺酸酯 **2.119** 得到 D-来苏吡喃糖的 1,2-缩水内醚 **2.120**;由 D-核呋喃糖的衍生物 **2.121** 合成 D-阿拉伯呋喃糖的 1,2-缩水内醚 **2.122**[85];由 L-阿拉伯呋喃糖的 1-羟基-2-磺酸酯 **2.123** 得到 L-核呋喃糖的 1,2-缩水内醚 **2.124**[86]。另外,由 L-艾杜呋喃糖的衍生物 **2.125** 合成 L-古洛呋喃糖的 1,2-缩水内醚 **2.126**;或由 D-阿拉伯呋喃糖的 1-乙酸酯-2-磺酸酯 **2.127** 得到 D-核呋喃糖的 1,2-缩水内醚 **2.128**[87];还合成了部分酰化的 1,2-缩水内醚糖 **2.130**[88],如图 2.16 所示。

(5) 1,2-缩水内醚糖的应用

1,2-缩水内醚糖能作为糖基供体,用于复杂的糖衍生物或寡糖的合成,但是目前还只局限于(1→6)-连接的糖的合成。另外,不需用催化剂,以上所列的 1,2-缩水内醚糖就能与 1,2∶3,4-二异丙叉基半乳糖反应,得到糖基供体 1-位构型转换的、1-6 连接的双糖,如下面的反应式所示

用 1,2-缩水内醚糖为糖基供体合成双糖的优越性是,得到双糖的 2-位为游离羟基,可以进一步做化学修饰,这在合成一些天然产物时很有意义。例如,一个天然产物 Shimofuridin 类似物的合成[89],这类化合物是核苷,在核糖的 2-位连有一个 L-型的岩藻糖基,而该岩藻糖基的 4-位还连有长链脂肪酸或长链不饱和酸。这样的化合物,如果用 1,2-缩水内醚糖为原料来合成,路线就很简洁。首先,使 D-阿拉伯呋喃糖的 2-对甲苯磺酸酯,在碱性条件下关环,得到核呋喃糖的 1,2-缩水内醚。此 1,2-缩水内醚糖与碱基的缩合非常容易,无需催化剂,反应几乎是定量的,且立体选择性单一,得到 β-核苷的核糖的 2-位正好是一个游离羟基,接着就能进行与岩藻糖的偶联,用别的方法就不太容易合成这类化合物,这一系列反应如下所示

L-型的核苷也能用 1,2-缩水内醚糖的方法方便地得到。例如,以 L-型的阿拉伯糖为原料,能合成 L-型核苷[86],反应如下所示

苄醚化的 1,2-缩水内醚糖还能与带有羟基的氨基酸如丝氨酸反应,高产率地得到 1,2-反式的糖-肽连接[73]。甘露糖、半乳糖和木糖的 1,2-缩水内醚都能进行这个反应,而木糖 1,2-缩水内醚的选择性最高,只得到一种产物,如图 2.17 所示。

但是 1,2-缩水内醚糖作糖基供体也有局限性,这就是它与具有二级羟基的受体的偶联,在大多数情况下都做不到。

(6) 1,2-缩水内醚糖的聚合

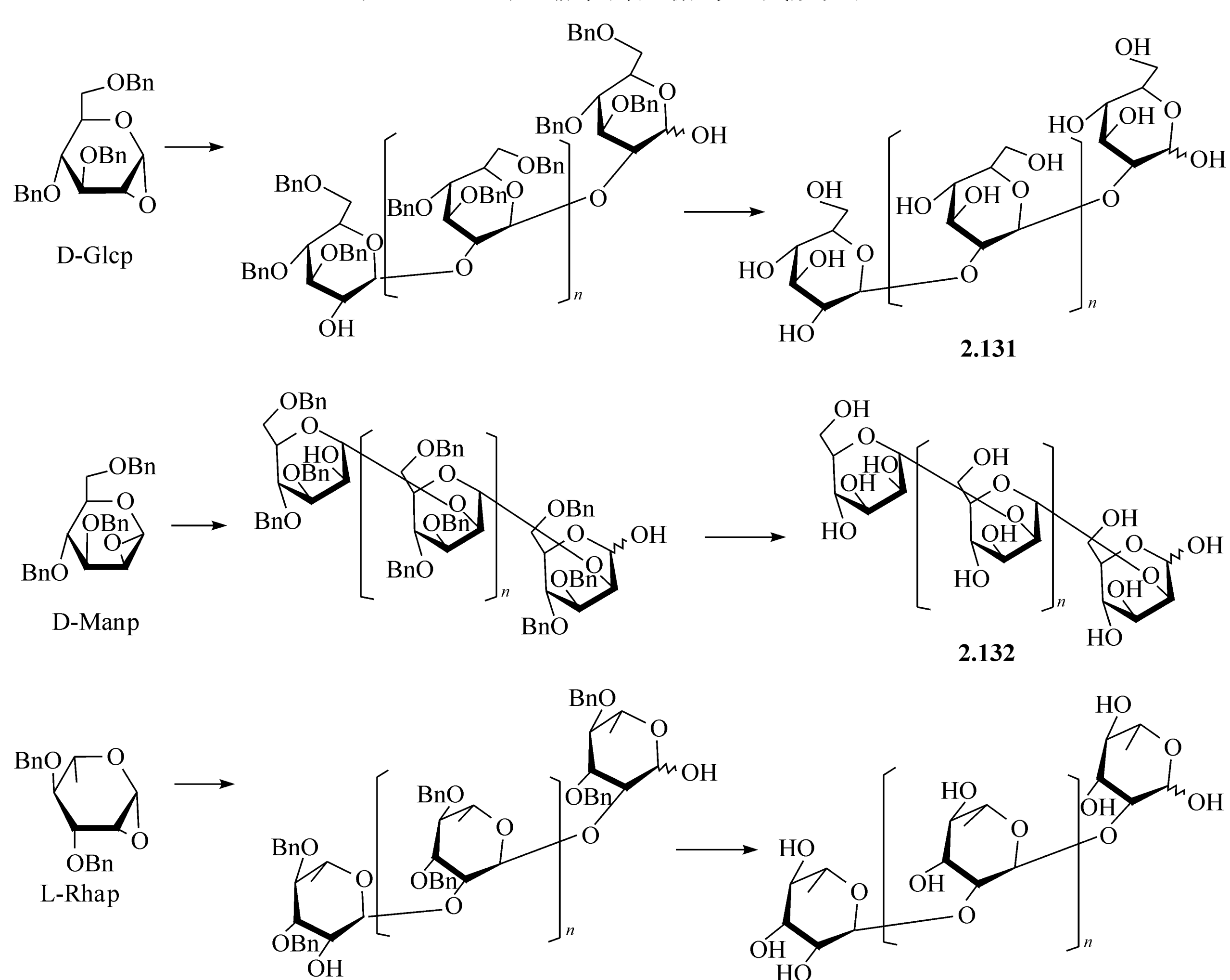
苄醚化的 1,2-缩水内醚糖能够被用作单体,在 Lewis 酸催化下进行阳离子聚合。聚合时,1-位的构型发生翻转。与 1,6-缩水内醚糖相比,多糖的分子量低很多,已经制备出来的有 β-(1→2)-连接的 D-葡萄吡喃多糖 **2.131**[90],α-(1→2)-连接的 D-甘露吡喃多糖 **2.132**[91],以及 α-(1→2)-连接的 L-鼠李吡喃多糖 **2.133**[92]。

D-Manp + $HOCH_2CHCOOMe$ (NHTs) → (87%) + (13%)

D-Galp + $HOCH_2CHCOOMe$ (NHTs) → (91%) + (9%)

D-Xylp + $HOCH_2CHCOOMe$ (NHTs) →

图 2.17　1,2-缩水内醚糖与丝氨酸反应



2.1.2.3 1,3-缩水内醚糖

(1) 1,3-缩水内醚糖的制备

1,3-缩水内醚糖不像1,2-缩水内醚糖那样被人所知,它们的制备方法与1,2-缩水内醚糖制备方法相似,即在C-1位放上一个离去基团,通常是氯原子,而在C-3位放上一个羟基或者潜在的羟基如乙酰基,在碱存在下关环即能得到1,3-缩水内醚糖。例如,用叔丁基钾处理3-*O*-乙酰基-2,4,6-三-*O*-苄基-α-D-甘露糖氯代物(**2.134**),能定量的得到1,3-缩水-2,4,6-三-*O*-苄基-β-D-甘露糖(**2.135**),用甲基锂处理3-*O*-乙酰基-2,4,6-三-*O*-苄基-α-D-葡萄糖氯代物(**2.136**),能高产率的得到1,3-缩水-2,4,6-三-*O*-苄基-β-D-葡萄糖(**2.137**)。反应的过程是先脱掉3-位乙酰基得到一个氧的负离子,接着由它取代C-1的氯,即得到1,3-缩水内醚糖[93,94]。

2.134 **2.135**

2.136 **2.137**

另外,由于这些缩水内醚糖具有2,6-二-*O*-[3.1.1]-双环庚烷的骨架,而备受有机化学家的关注。因为这个骨架也是重要的天然产物血小板凝集素 thromboxane A_2(TXA_2)的骨架,而TXA_2是很难被分离的,因为即使在中性的条件下,它也很容易水解。**2.135**和**2.137**较稳定,是因为在C-2上连着一个醚基,这样化合物的水解就不容易了[95,96]。

TXA_2

用类似的方法[58],还制备出了许多其他的1,3-缩水内醚糖,如半乳糖的1,3-缩水内醚**2.138**[97]、岩藻糖的1,3-缩水内醚**2.139**[98]、6-脱氧葡萄糖的1,3-缩水内醚**2.140**[99]、塔罗糖的1,3-缩水内醚**2.141**[100]、6-脱氧塔罗糖的1,3-缩水内醚**2.142**[101]、6-叠氮甘露糖的1,3-缩水内醚**2.143**[102]、2-叠氮甘露糖的1,3-缩水内醚**2.144**[103]、D-鼠李糖的1,3-缩水内醚**2.145**、L-鼠李糖的1,3-缩水内醚

2.146[104]、阿拉伯糖的 1,3-缩水内醚 **2.147**[105]，如图 2.18 所示。

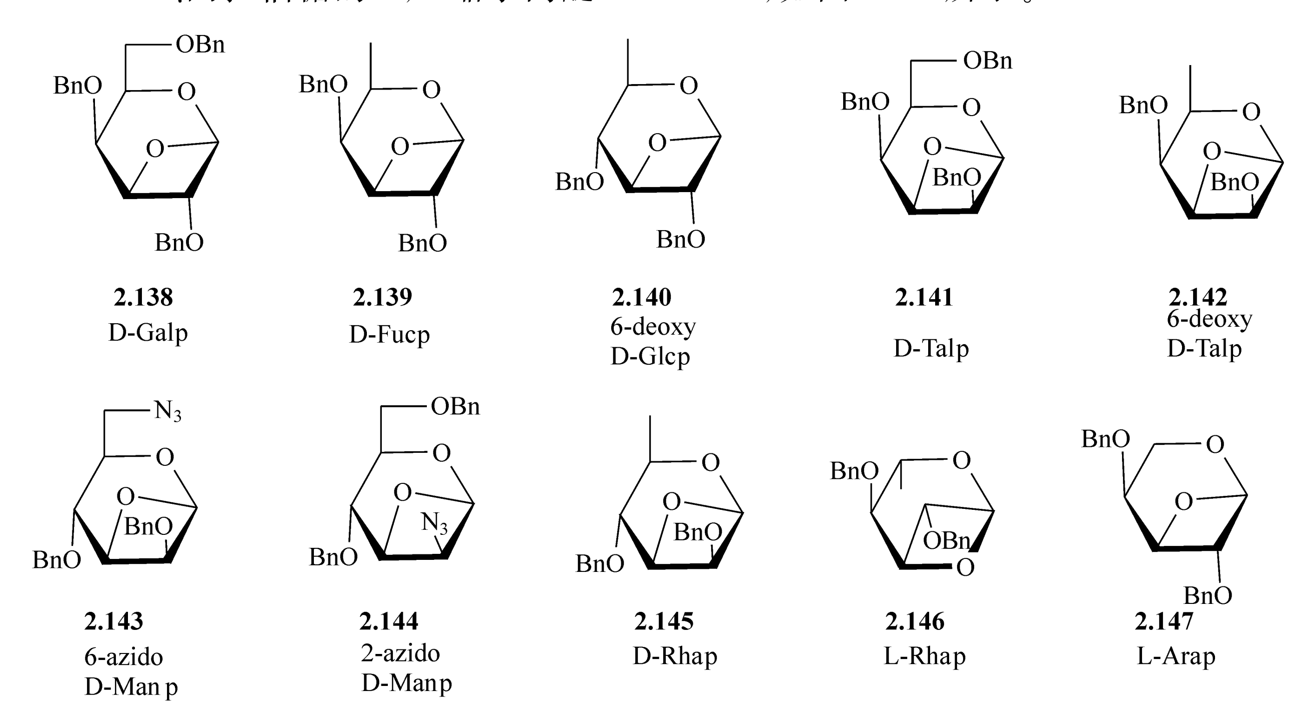


图 2.18　合成的 1,3-缩水内醚糖

制备以上这些 1,3-缩水内醚糖时都是把离去基团放在 1-位，把能生成氧负离子的羟基或酯基放在 3-位，通过分子内的 S_N2 反应进行关环。也曾经尝试过反向关环，即把离去基团放在 C-3 位，而把氧负离子放在 C-1 位，但反应没有按预期的

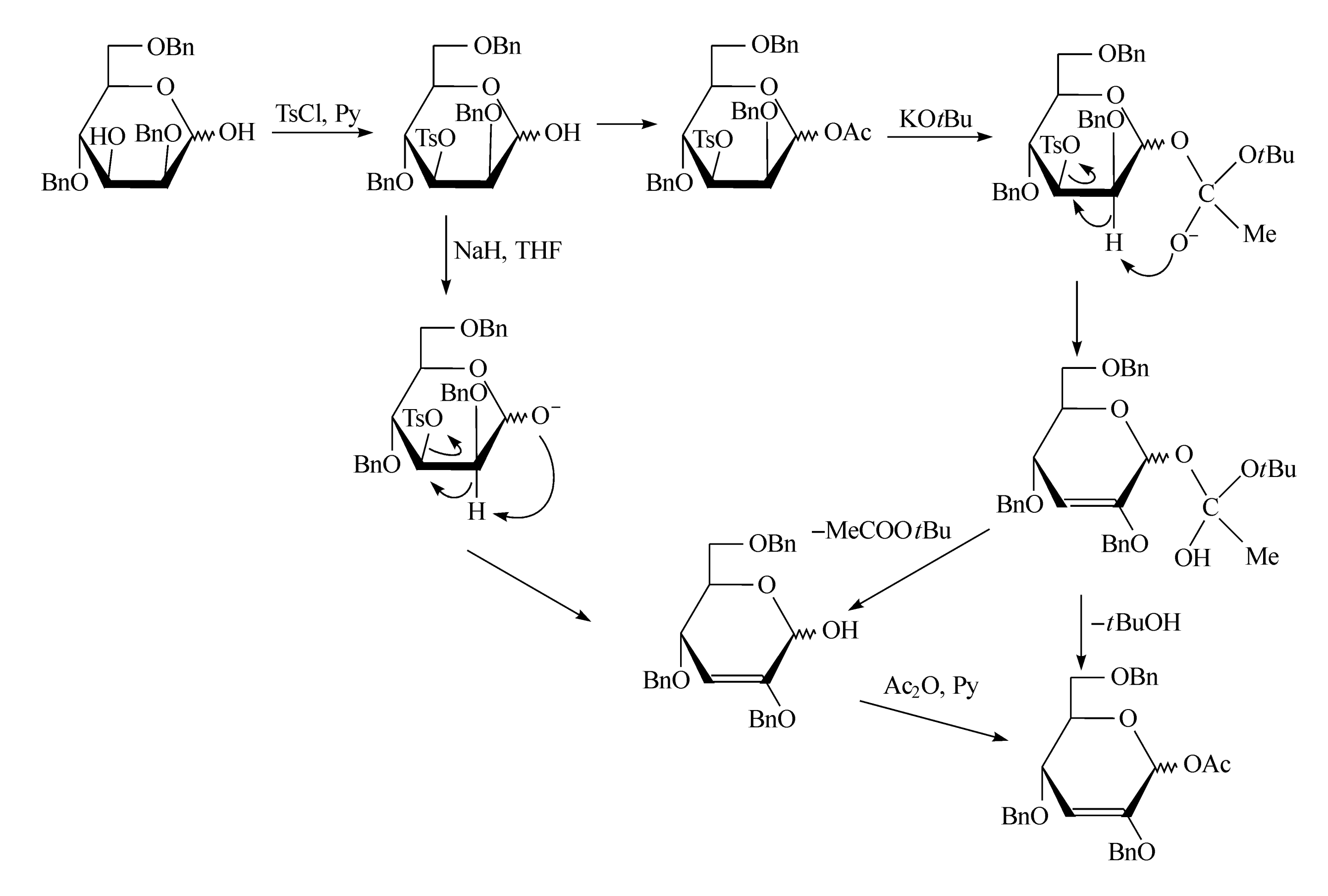


图 2.19　反向关环时发生的消除反应

发生。这可能是由于反应要经过过渡态$^5S_1$,而此过渡态空间位阻太大[26],在此构象下,CH_2OBn 处于直键,且 2-OBn 与 3-OTs、O-1 与 4-OBn 都处于很拥挤的位置,能量高,难于达到,因此不能通过此构象成环。反应得不到所需的产物,而得到了 C-2、C-3 的不饱和物(见图 2.19)。

(2) 1,3-缩水内醚糖的聚合

苄醚化的 1,3-缩水内醚糖能作为单体,在 Lewis 酸催化下进行阳离子的开环聚合,得到 1→3 连接的均聚多糖。聚合时发生 C-1 的构型转换,其机制与 1,6-缩水内醚开环的机制类似,已经用这种方法得到了 α-(1→3)-连接的甘露多糖 **2.148**[106]和 α-(1→3)-连接的葡萄多糖 **2.149**[107]。

2.148

2.149

聚合的可能机制见图 2.20,也是通过 1,3-缩水内醚糖进攻由内醚糖形成的共轭酸的机制。

但是如果反应中生成了开环的阳离子中间体 **2.150**,则 α-、β-两种连接都能产生,在 α-(1→3)-连接的葡萄多糖的合成中,能发现少量的 β-连接,而在 α-(1→3)-连接的甘露多糖的合成中,β-连接就很少见,这可能是由甘露糖本身的性质决定的,即由于它的 C-2 羟基的取向,在糖基化时,更容易得到 α-连接。

2.150

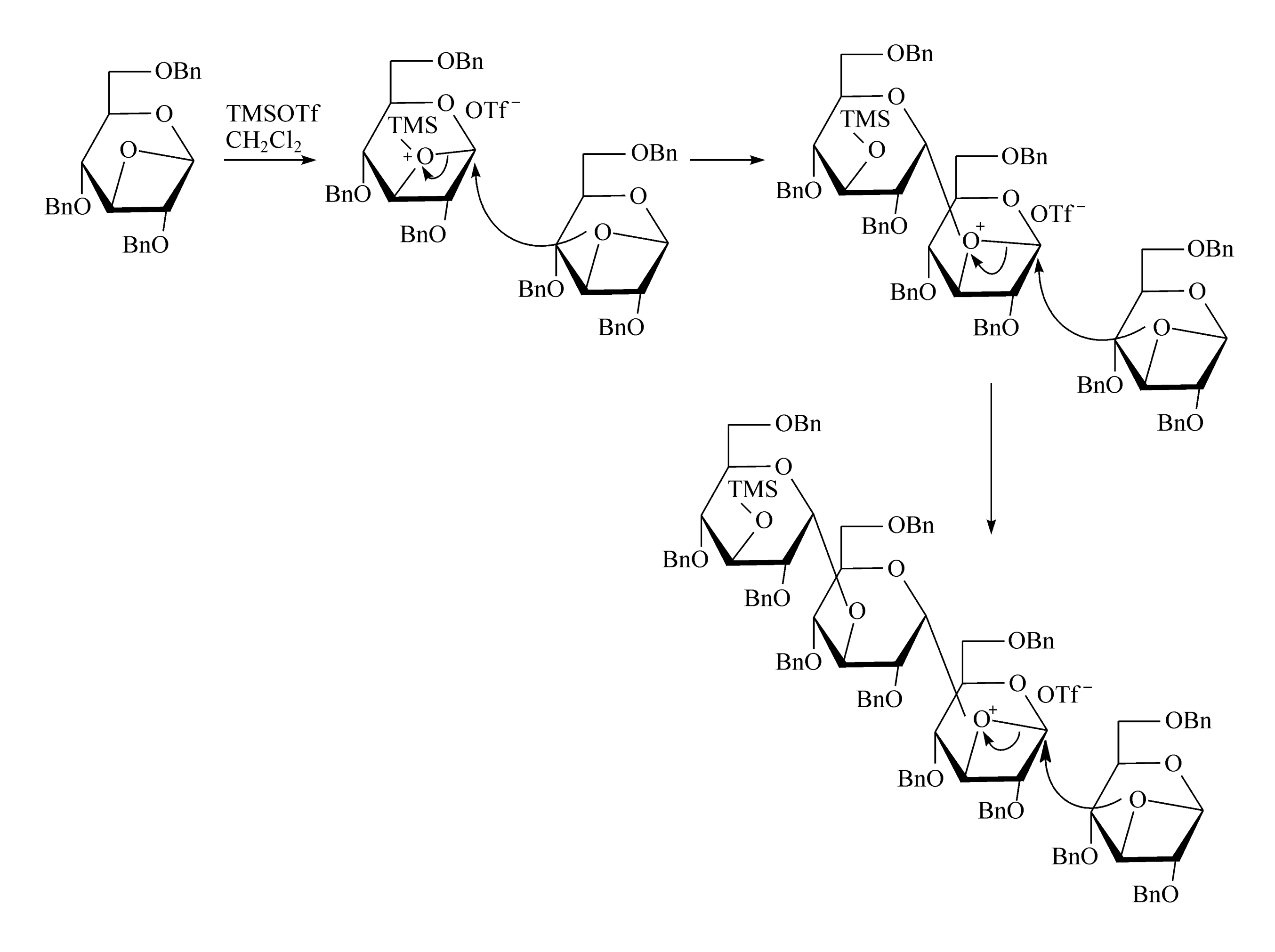


图 2.20　1,3-缩水内醚糖聚合的可能机制

目前所见的 1,3-缩水内醚糖仅限于吡喃糖,还未见呋喃糖的 1,3-缩水内醚。

2.1.2.4　1,4-缩水内醚糖

(1) 1,4-吡喃缩水内醚糖的制备

已经合成了几个 1,4-吡喃缩水内醚糖,它也同时是 1,5-呋喃缩水内醚糖,制备时也用分子内亲核取代关环的方法。例如,用氢氧化钠在甲醇中处理 2,3,6-三-*O*-苄基-β-D-葡萄吡喃糖氟代物(**2.151**),就得到了 1,4-缩水-2,3,6-三-*O*-苄基-α-D-葡萄吡喃糖 **2.152**[108]。反过来,当用异丙醇钠处理 2,3,6-三-*O*-甲基-4-*O*-对甲苯磺酰基-D-葡萄吡喃糖(**2.153**)时,O-1 攻击 C-4 发生,得到 C-4 构型翻转的糖,即

NaOH
MeOH
*i*PrONa

2.151　**2.152**　**2.153**　**2.154**

1,4-缩水-2,3,6-三-*O*-甲基-β-D-半乳吡喃糖(**2.154**)[109]。

在比较弱的碱性条件下,如用叠氮化钠在热的二甲基甲酰胺中,由 1-*O*-β-酰基-4-*O*-磺酰基的糖如 **2.155** 也能得到 1,4-缩水内醚糖 **2.156**,由 1-*O*-α-酰基的异构体 **2.157** 也能得到同样的产物,但是所得到的中间体 α-C-1 的氧负离子 **2.158** 必须先异构化为 β-的 C-1 的氧负离子 **2.159**[110],然后才能进行关环反应,如下面的反应式所示。

苯基-β-D-甘露糖苷在碱性条件下水解时,其中间物也可能是 1,4-缩水内醚糖 **2.50**。

2.155　**2.156**　**2.50**

2.157　**2.158**　**2.159**

(2) 1,4-缩水内醚糖的聚合

苄醚化的核糖的 1,4-缩水内醚,在 Lewis 酸催化下进行阳离子的开环聚合时,有两种开环方式,即 1,4-开环和 1,5-开环。由前者得到的是(1→4)-连接的核吡喃多

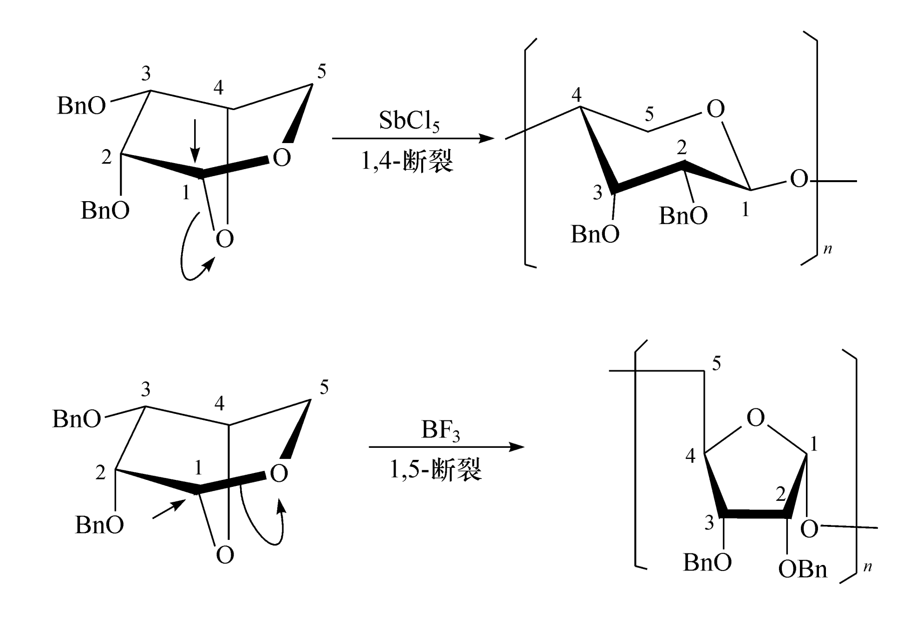


图 2.21　核吡喃糖 1,4-内醚(核呋喃糖 1,5-内醚)的两种开环聚合

糖,而由后者得到的是(1→5)-连接的核呋喃多糖。研究发现,当用不同的催化剂时,能控制开环的方式,在 $SbCl_5$ 的催化下,得到的是 β-(1→4)-连接的核吡喃多糖[111],而在 BF_3 催化下,得到的是 α-(1→5)-连接的呋喃核多糖[112],如图 2.21 所示。

2.1.3　与硫亲核试剂的反应——硫代缩醛和硫代糖苷

2.1.3.1　二硫代缩醛的制备

在室温甚至更低的温度下,糖与烷基硫醇都能反应,主要的产物是直链的二烷基二硫缩醛。因此这个反应与 Fischer 的糖苷化反应完全不同[113,114],制备糖二硫缩醛的最常用的方法是用烷基硫醇或芳基硫醇与糖在浓盐酸中进行反应。此时 D-葡萄糖就转化为葡萄糖二乙基二硫缩醛 **2.163**[115],通常产品能由反应介质中沉淀出来,因而很容易被分离,同时又避免了产物的水解。对此反应的中间产物进行了研究[116],例如,当用含有二甲基甲酰胺和无水氯化氢的乙硫醇在 25℃下处理 D-木糖 **2.164** 时,一开始产生的是木糖的硫呋喃糖苷 **2.166**,然后它转化为热力学控制的产物二乙基二硫缩醛 **2.167**(见图 2.22)。在这些条件下,吡喃糖在反应的任何阶段都不超过 6%。葡萄糖的二硫缩醛 **2.163** 可能是由中间体葡萄糖的半硫缩醛 **2.161** 得到的,此半硫缩醛 **2.161** 的氧原子被质子化,得到一个共轭酸,很快由 O-4 参与关环,得到葡萄糖的硫呋喃糖苷 **2.162**。或者由另外一条路线,即从游离的葡萄糖呋喃糖能够直接得到硫代呋喃糖。这些呋喃糖相对于葡萄糖的硫代缩醛 **2.163** 都是不稳定的,因为它们有一个缩醛的氧原子,比二硫缩醛更能生成较高浓度的共轭酸。因此,在这些条件下,葡萄糖的硫呋喃糖苷 **2.162** 比二硫缩醛 **2.163** 活泼的多,随着前者的不断转化,后者的浓度会逐渐升高。

图 2.22　糖基二硫代缩醛的生成

2.1.3.2　二硫代缩醛的反应

当用稀盐酸的水溶液处理D-半乳糖的二乙基二硫缩醛**2.168**时，首先发生部分水解，得到中间物硫代半缩醛**2.169**[113]，接着失水得到D-半乳呋喃糖硫乙基苷**2.170**（见图2.23中的a路线）。与酸的长时间接触将使硫代呋喃糖苷转化为硫代吡喃糖苷。

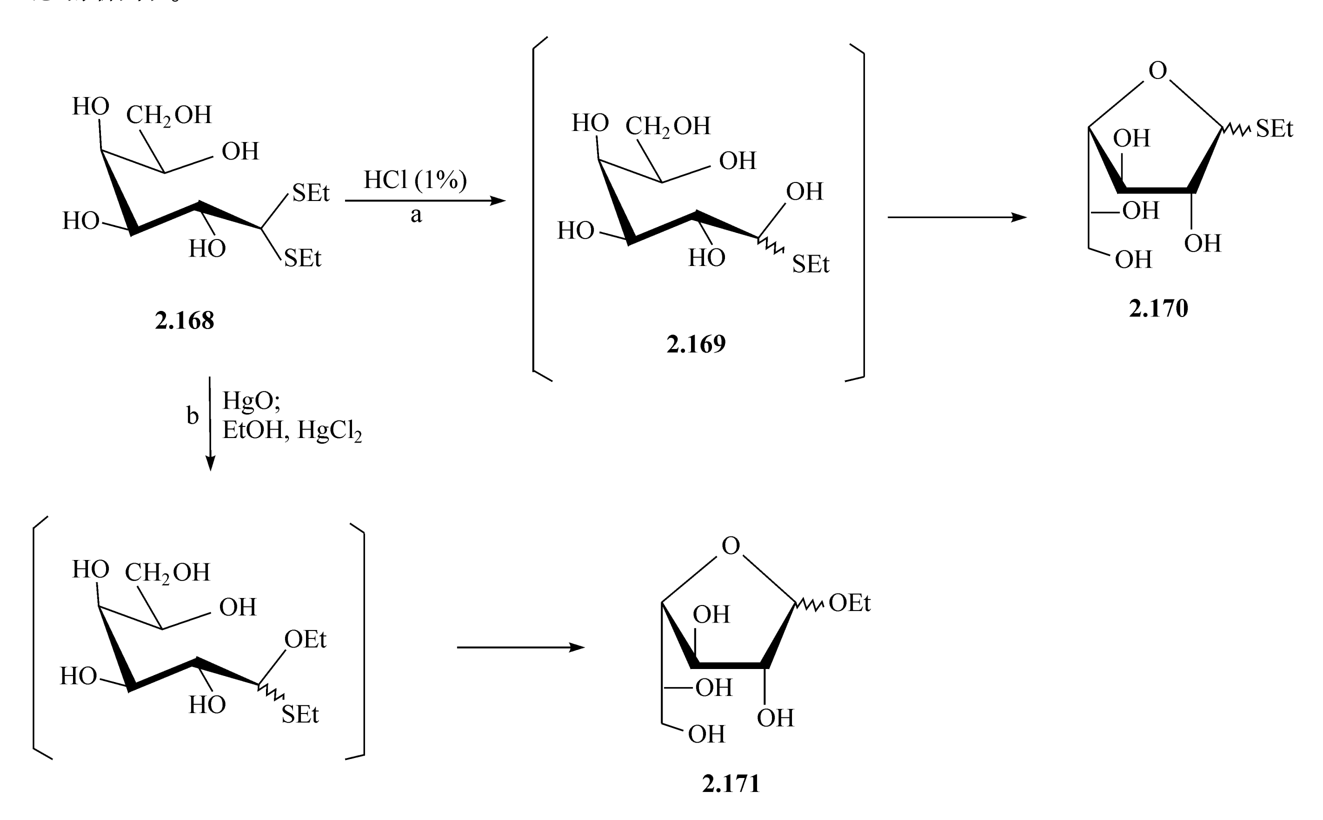


图2.23　糖二硫缩醛的反应

用无水的醇和氯化汞（$HgCl_2$）代替酸的水溶液，二硫缩醛的反应范围还能增加[117]。汞离子在硫原子处能够作为选择性的亲电试剂，因为有机硫化物，如二烷基硫能与氯化汞形成络合物。在这些条件下，能够得到呋喃糖烷基苷，这也是制备这一类化合物的最好的方法。在反应的初始阶段，由Hg^{2+}催化二乙基二硫缩醛**2.168**乙醇解（见图2.23中的b路线），生成乙基硫和乙基的混合缩醛，接着在Hg^{2+}催化下，移除掉硫乙基，同时发生环合，得到乙基半乳糖呋喃苷**2.171**。

二硫代缩醛是制备糖的直链的衍生物的重要中间体，因为它能保护醛基，而且在用汞盐的水溶液或用丁二酰亚胺基溴（NBS）氧化水解保护的二硫代缩醛时，它们还能还原为醛基，如图2.24a所示[118]，所用的保护基为乙酰基或苯甲酰基。

二硫代缩醛通过用Raney镍为催化剂还原脱硫，能得到相应的1-脱氧醇化合物（见图2.24b）。在适当的条件下，能够得到1-硫烷基1-硫醇。另外，氧化则给出相应的二氧化硫代物，这些二氧化硫代物在温和的碱性水溶液中能发生还原到醛

的反应,且能减少碳链的一个碳原子(见图 2.24c)。用这种方法,D-葡萄糖能被降解为 D-阿拉伯糖,这个方法在降解醛糖方面很有优越性。

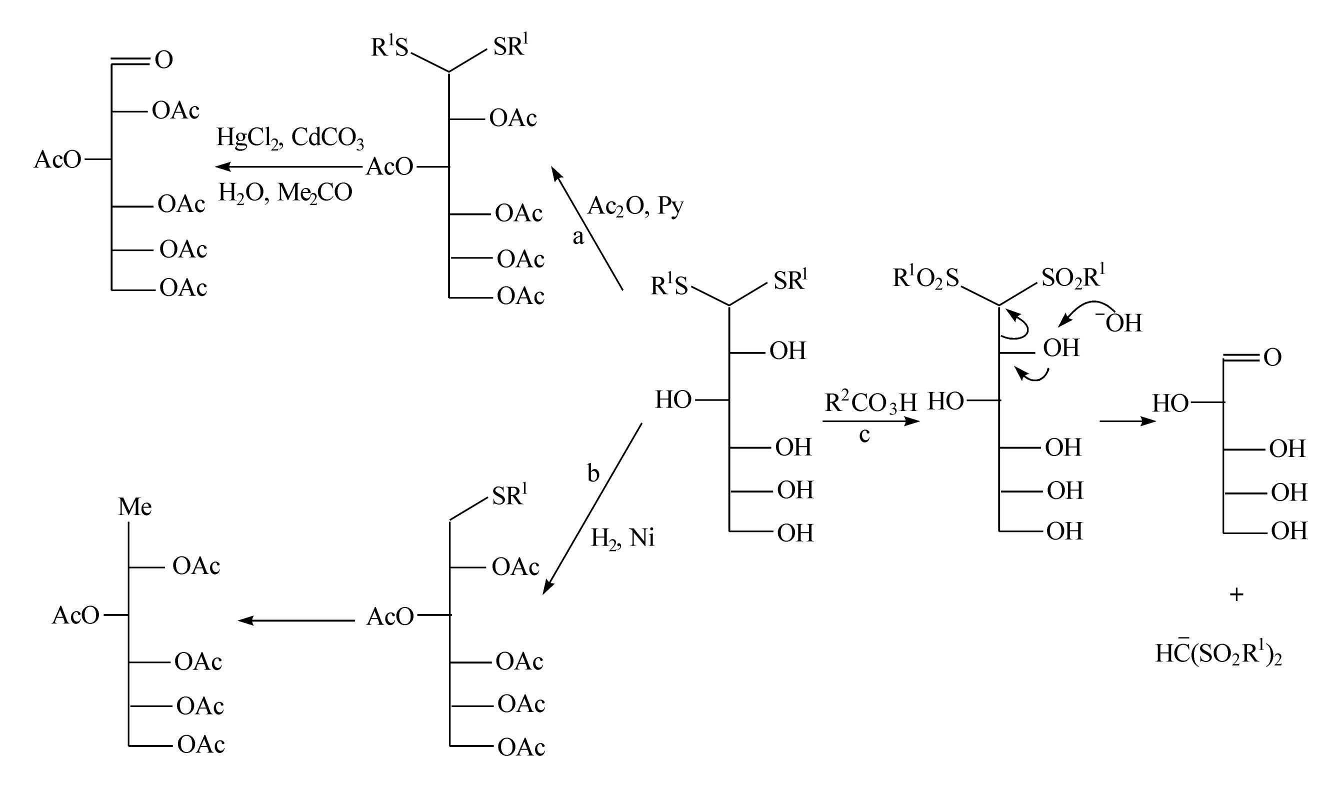


图 2.24　由二硫代缩醛制备直链糖的化合物

2.1.3.3　硫糖苷的制备、性质和反应

(1)硫糖苷的制备和一般性质

大量的 1-硫代糖苷存在于自然界,主要在芥子油的葡萄糖苷中,它能由黑芥菜的种子和辣根的根中分离而得,但在自然界最引人注意的是有抗菌作用的抗生素类硫代糖苷。

1-硫代糖苷可用不同的方法制备,如由吡喃糖苷、吡喃糖酯、吡喃糖卤代物、1-硫代醛糖及能得到硫代呋喃糖苷的二烷基二硫代缩醛制备。这些硫代糖苷的多数性质与相应的氧的糖苷类似,但它们表现出一些不同于氧苷的性质,这是由硫与氧的差别导致的[114]。

1-硫代糖苷在碱性水溶液中在室温下是稳定的,但能被矿物酸水解,其速度比相应的氧的糖苷类似物慢。对葡萄糖的 β-乙基苷和葡萄糖的 β-乙基硫苷,这种差别很小,但对葡萄糖的 β-苯基苷和葡萄糖的 β-苯基硫苷,差别就相当大,硫糖苷的水解速度较慢是可以预期的,因为硫是比较弱的碱,它的共轭酸的生成没有相应的氧的糖苷那么容易。

(2) 由亲硫试剂引发的硫代糖苷的取代反应

1-硫代糖苷与相应的 1-*O*-糖苷的不同之处在于,与一些亲电试剂反应时,前

者能与很多具有亲硫特性的试剂络合,形成硫的阳离子,能作为离去基团。因此硫代糖苷在很多转换中都是宝贵的中间体,特别是在糖基化的过程中。亲硫的金属盐(Hg^{2+}、Cu^{2+}、Ag^{+})是常用的反应活化剂[119]。例如,乙基硫代糖苷在苯甲酸银活化下,转化为糖的苯甲酸酯 **2.173**,反应的中间体为 **2.172**(E=Ag,X=OBz),而用乙酸汞在乙醇存在下处理苯硫基糖苷时得到乙基糖苷 **2.175**,反应的中间体为 **2.172**(E=Hg,X=EtO)。用这些活化剂在糖基受体的存在下合成双糖却鲜有成功,主要是因为糖基化试剂 **2.172** 的活性不够,但是如果用 2-脱氧糖的硫代糖苷,氯化汞就是个好的活化剂。例如,在合成一个毒素的寡糖部分时,高氯酸铅能够很有效的活化 2-脱氧糖的硫代糖苷,得到合成阿维菌素所需的双糖。

用丁二酰亚胺基溴能在温和的条件下,使溴化苯基硫代糖苷转化为一个中间体 **2.172**,其中溴代硫的正离子(E=Br)被较弱的亲核的丁二酰亚氨基的阴离子(X)所伴随。因此,如果这个反应在含有醇的溶液中进行,羟基的攻击就能够发生[119]。这个过程已经被应用于一系列混合糖苷例如 **2.175** 及一些双糖的制备,但是此过程在寡糖合成并没有得到广泛的应用。最近新发展了一个制备糖的氟代物 **2.174** 的反应,即丁二酰亚胺基溴和二乙基胺硫的三氟代物(DAST)处理苯基硫代糖苷,产率很高。这是制备糖的氟代物的最好的反应之一。另外,很早就知道了硫代糖苷是制备糖的溴代物和氯代物的原料,这个转化通过用相应的卤素来实现,中间物为 **2.172**(E=X=Br),产物为 **2.177**[120,121](见图 2.25)。以上提到的两个反应也是制备难于得到的呋喃糖卤代物的好方法(见 2.3.2 节)[119]。

最新的活化硫代糖苷的工作集中于发现更好的亲硫试剂,以提供活泼的糖基化试剂,应用于一般的寡糖合成[122,123]。为此,已经引入了三氟甲磺酸甲酯(MeOTf)、二甲基硫甲基硫代三氟甲磺酸($Me_2SSMeOTf$ 或 DMTST)、亚硝基四氟化硼($NOBF_4$)、苯硒基三氟甲磺酸(PhSeOTf)、甲基硫三氟甲磺酸(MeSOTf)、丁二酰亚胺基碘/三氟甲磺酸(NIS/TfOH)及碘代二可立丁高氯酸(IDCP)。这些试剂中 DMTST 及 IDCP 更好用。这个方法已经是常用的合成寡糖的方法。例如,β-D-葡萄糖的甲基硫苷四苯甲酰基酯与 1,2,3,4-四-*O*-苯甲酰基-β-D-葡萄糖在 DMTST 活化下反应,得到高产率的 β-(1→6)-连接的双糖 **2.176**,如图 2.25 所示。IDCP 是一个有效的活化剂,用于部分苯甲酰化的、不活泼的硫代糖苷受体的特异性的糖基化,所用的糖基供体是活泼的全苄基化的硫代糖苷。

由硫代糖苷制备糖基化的试剂的另一个好方法,是使非糖体含有位置适合的一个氮原子,然后再与 Lewis 酸的活化剂配合,如 **2.178** 所示,它是 β-D-葡萄糖硫代吡啶苷与硝酸汞配合物[124]。当在含有硝酸汞和大量过量的乙醇的乙腈中,处理不保护 β-D-葡萄糖的吡啶硫苷,就通过 **2.178** 的中间体,得到了乙基葡萄吡喃糖苷,产率为 85%,α-和 β-的异构体的比例为 2.1∶1,具有较好的立体选择性。有人称这类反应受远程活化的控制,它涉及端基 C 与其有一定距离的杂原子的配

位,已被应用于糖基化。

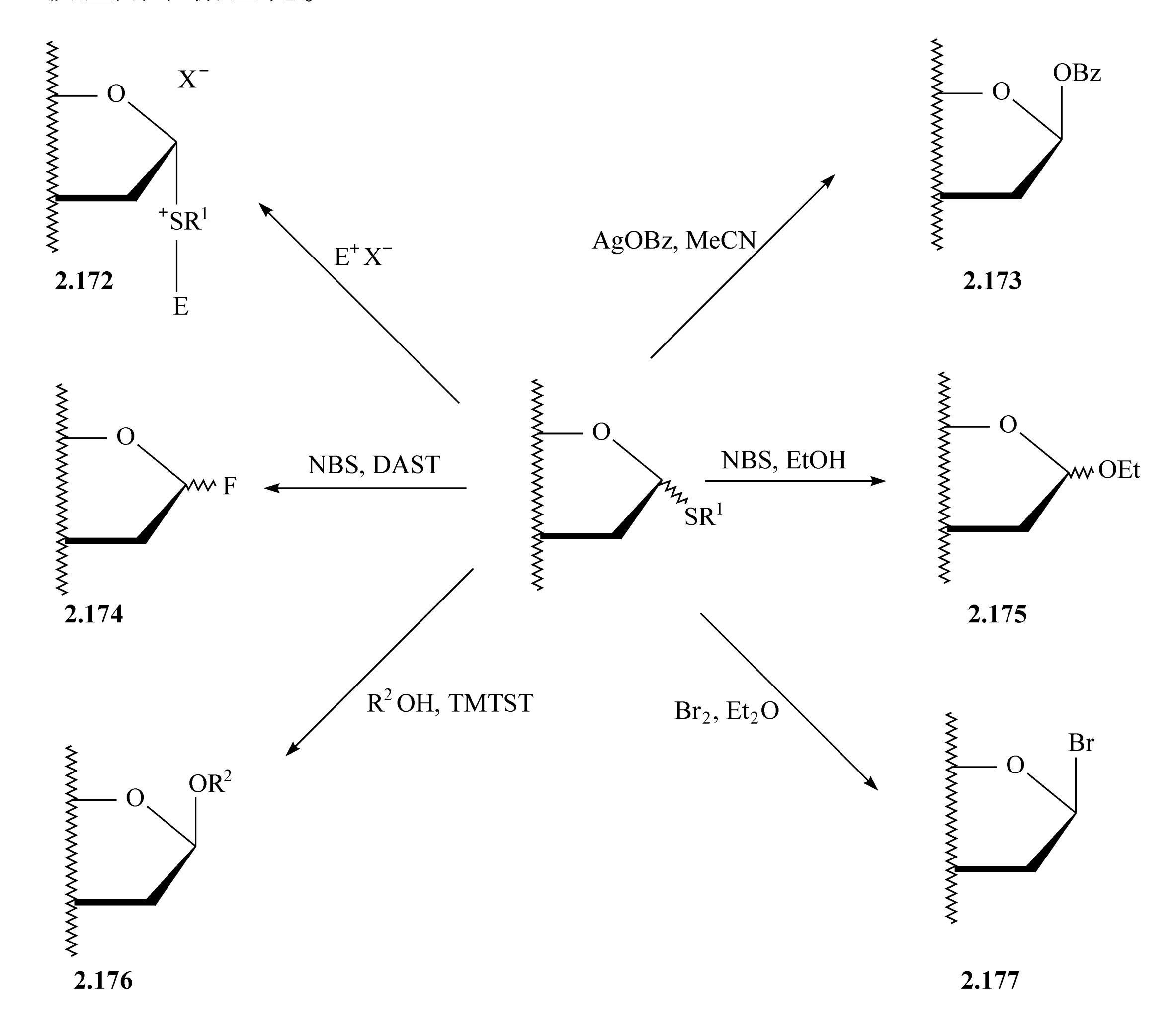


图 2.25 硫代糖苷的反应

2.178

与硫代吡啶糖苷类似,苄基化的硫代嘧啶的葡萄糖苷 **2.179** 和半乳糖苷 **2.182** 也是能够被远程活化的糖苷,能够用三氟甲磺酸银(AgOTf)或三甲基硅三氟甲磺酸酯(TMSOTf)直接活化,进行糖基化反应。当受体为 2,4,6-三-*O*-苄醚化的 D-甘露糖甲基苷 **2.180** 时,分别得到纯的 α-连接的双糖 **2.181** 和 **2.183**。当受体变为 1,2∶3,4-二-*O*-异丙叉基-α-D-半乳糖(**2.184**),供体为 **2.182** 时,α-连接的双糖 **2.185** 是主要的产物(α/β=1.6∶1)[125]。当用甘露糖的硫代嘧啶苷 **2.186** 和鼠李糖的硫代嘧啶苷 **2.188** 为糖基供体,以 **2.184** 为糖基受体,以 AgOTf 或

TMSOTf为活化剂时，分别得到纯的 α-连接的双糖 **2.187** 和 **2.189**[126]。

2.179 + 2.180 → 2.181 80%

2.182 + 2.180 → 2.183 93%

2.182 + 2.184 → 2.185 93%

2.186 + 2.184 → 2.187

2.188 + 2.184 → 2.189

亲硫试剂能区分 C—S 单键及 C═S 双键[127]。例如，当 3-*O*-苄基-4，6-*O*-苄叉基-2-*O*-苯氧硫羰基-β-D-葡萄糖乙基硫苷 **2.190**，在丁二酰亚胺基碘及三氟甲磺酸存在下，在乙醚-二氯乙烷中与 2，3，4-三-*O*-苄基-β-D-葡萄糖反应时，α-糖基化在 6-位游离羟基发生，同时伴随着供体的叉向异构化，得到 α-(1→6)-连接的双糖

2.192。这个糖基化-叉向异构化的发生,是由丁二酰亚胺基碘及三氟甲磺酸产生的碘离子与硫羰基发生化学特异性的反应,这说明碘离子能识别 C ═S 双键并与其反应,得到一个中间物的离子。此离子被分子内的、由处于反位的 C-1 的硫乙基在 C-2 进行亲核攻击而离解,这样产生了硫离子 **2.191**。然后由醇在 C-1 由反面进行立体特性的亲核攻击,使硫乙基由 C-1 迁移到了 C-2,这样在端基和 C-2 同时发生了构型转换。按照这个反应机制,α-D-甘露糖的类似物,其 2-*O*-苯氧硫羰基与 C-1 的硫乙基仍旧是处于反式的位置,在同样的反应条件下,得到了 2-*O*-硫乙基-β-D-葡萄糖苷,如下面的反应式所示。由于这些化合物可以很容易的脱硫,这个方法成为一个有效的制备 2-脱氧的 α-及 β-连接的双糖的手段。

NIS, TfOH
Et_2O

2.190　**2.191**　**2.192**

NIS, TfOH
Et_2O

糖基的磺原酸酯如果被适当的活化,就能够成为好的糖基化试剂,特别能用于唾液酸化的反应[128~130]。例如,全乙酰化的唾液酸磺原酸酯 **2.193**,在三氟甲磺酸银和甲基硫代溴的存在下,用乙腈为溶剂,能与部分保护的半乳糖反应,得到 α-糖基化的产物。用这个方法,*N*-乙酰化的唾液酸能够接到半乳糖的 3-位和 6-位,所得到的双糖单元是糖蛋白的寡糖链的重要组成部分。

2.193

游离基引发的取代已经应用于苯基硫代糖苷的衍生物,用烯丙基锡为试剂能

得到 C-糖苷。

（3）硫代糖苷的游离基溴化

乙酰化的苯基硫代糖苷可以用光活化的丁二酰亚胺基溴，通过游离基途径进行反应[131]。例如，当 2,3,4,6-四-*O*-苯甲酰基-β-D-葡萄糖苯基硫苷（**2.194**）用此方法处理时，得到烯酮 **2.196**。其反应机制可能是首先从 C-1 摘除一个氢原子，因此，具有直立键的氢原子的 β-异构体比 α-异构体反应的快，产生硫稳定的游离基，与溴很容易结合。溴代的衍生物 **2.195** 能够消除溴化氢，得到硫代糖烯，接着进行溴化得到 3-溴-3-*O*-苯甲酰基糖烯作为烯酮的前体[132]。虽然这个反应对苯甲酰化的酯是专一的，但对乙酰化的酯 **2.197**，在 C-2 乙酰氧基处也能发生溴化。此外，由乙酰化的酯 **2.197**，在苯基乙酸汞的作用下，能得到中间体 **2.198**，进而能转化为硫醇 **2.199**，如下面的反应式所示

NBS, CCl_4 回流, $h\nu$

2.194　**2.195**　**2.196**

PhHgOAc, EtOH 回流　H_2S, EtOH

2.197　**2.198**　**2.199**

（4）硫代糖苷的氧化

在电解的条件下，芳基硫代糖苷很容易在阳极发生氧化反应，从硫原子摘除掉一个电子，形成游离基的阳离子，它很易离解为苯硫基的游离基和吡喃糖基的阳离子。因此，电化学的糖基化是可能的。糖的苯基氧苷的行为在电解时与硫代糖苷类似，但硫代物的反应受益于产生硫代游离基的阳离子 **2.59** 的氧化势，它比产生相应的氧的糖苷的游离基的阳离子 **2.55** 的氧化势低。例如，由 2,3,4,6-四-*O*-苄

基-β-D-葡萄吡喃糖苯基硫苷 **2.58**，得到甲基葡萄糖苷 **2.57**，产率为 84%，α-和 β-异构体的比例为 1∶3[133,134]。用此方法还制备了一些双糖，产率较高，例如，当电流通过硫代糖苷 **2.58** 在乙腈中的溶液，该溶液含有四氟化硼锂及 2,3,6-三-*O*-苄基-β-D-葡萄吡喃糖甲基苷，得到的产物为(1→4)-连接的双糖，产率为 73%，α-和 β-异构体的比例为 1∶3。

用间氯代过氧化苯甲酸，在低温下，二氯甲烷中，氧化糖的芳基硫代苷得到相应的硫氧化物，产率较高，此时硫是手性原子。例如，苯基硫代糖苷 **2.58** 能转化为四个立体异构的糖的硫氧化物 **2.200**，产率为 85%[135]。

这样得到的芳基硫氧化物，当用三氟甲磺酸或三氟甲磺酸酐在除酸剂存在下活化时，糖基化很有效。在－60℃下，立体位阻大的醇和苯酚以及不活泼的苯酚衍生物能够很快的被糖基化，产率好，即使所用的硫氧物为 α-和 β-异构体的混合物，也主要得到 α-连接的产物，**2.202**(α-)和 **2.203**(β-)的比例为 9∶1。如果在 2-位存在着邻基参与的基团(**2.58** 的 2-位苄基换为酰基)，并用二氯甲烷为溶剂，则形成 β-糖苷。这个方法的有效性还能用 *N*-三甲基硅乙酰胺基的不活泼的 N 的糖基化来说明，产物为 *N*-糖苷 **2.201**。在这个糖基化的过程中，速度的控制阶段是芳基硫氧物的三氟甲磺酰化，它依赖于在苯环上的取代基，反应性与预期的顺序一致，即：对硝基苯＜苯基＜对氨基苯。因此，可以把作为糖基供体的硫氧物按其活性不同，作为一类重要的糖基化试剂应用于连续的寡糖合成中[136]。

硫代糖苷能够被进一步氧化为糖的磺化物，用过氧化酸在 0～20℃或用高锰酸钾都能使反应顺利进行，得到高产率[3]。

虽然在端基异构中心的大多数反应是亲核取代，但在糖基磺化物中，这些部位的极性能够逆转，原因是存在着吸电子的磺基。例如，锂化端基的糖 **2.205** 能够由 2-脱氧糖的磺化物 **2.204**(R＝Tbdms, Me 或 Bn)得到。硅烷化的中间物 **2.205**

(R＝Tbdms)能与亲电试剂平稳的反应,得到 α-取代的糖的磺化物 **2.206**,它能被锂化萘还原去磺化,得到锂化的中间物 **2.207**,质子化后就能得到 C-糖苷 **2.208**(E＝碳的亲电试剂)。

反应产物 **2.208** 的立体化学依赖于所用的亲电试剂。例如,用苯甲酸苯酯(E＝Bz),能由 **2.204**(R＝Tbdms)以 72%的产率得到 α-的产物 **2.210**。由于 **2.208**(R＝Tbdms,E＝Bz)的烯酮式 **2.209** 稳定,C-1 的质子化容易发生在位阻小的平伏键方向,得到产品 **2.210**,带有直立的取代基。另外,中间体 **2.207**[E＝CH(OH)Ph]以二锂化的二阴离子 **2.211** 的形式存在,接着在构型保持的情况下质子化,在用吡啶氯代铬酸盐氧化后得到 **2.210** 的 β-异构体,产率 68%[137],如下反应式所示

当进行糖基磺化物的锂化时,也能发生 1,2-消除反应。例如,用正丁基锂在

四氢呋喃(THF)中,−78℃下处理 2,3,4,6-四-*O*-苄基-β-D-葡萄糖基的苯磺化物 **2.212**,引起了苄醇的消除,生成了三-*O*-苄基化的糖烯磺化物 **2.213**,反应几乎是定量的[138]。由这个化合物,经由锡烷 **2.214**[139] 以及 C-1 锂化的衍生物 **2.215**,能高产率地获得 C-1 烷基化的糖烯 **2.216**。

紫外线能引发磺化物中 C—S 键的断裂,如全乙酰化的 β-D-葡萄糖基的苯磺化物在苯的溶液暴露于紫外线时,就消除了二氧化硫得到苯和糖基的游离基,导致生成一系列的糖的产物,包括二糖基化合物[140],由于反应的选择性不强,实用性就很差。

$$\mathrm{GlcSO_2Ph} \xrightarrow{h\nu} (\mathrm{Glc})_2 + \mathrm{GlcPh} + \mathrm{Glc}\text{-}p\text{-}\mathrm{C_6H_4Ph} + \mathrm{GlcH}$$

(5) 硫代糖苷的还原脱硫

硫代糖苷能够在 Raney 镍存在下,用氢气进行还原脱硫,得到 1,5-缩水糖醇的衍生物,相似的反应也能用三丁基锡化氢引发,主要是由于硫与锡游离基的高的亲和性。

用锡游离基还原脱硫的方法已经用于结构近似的半硫原酸酯(如 **2.219** 和 **2.224**)中,成为合成 β-糖苷的一个方法,这个方法用处大,因为很多半硫原酸酯可以从硫代类似物(如 **2.218** 和 **2.223**)与甲醇加成得来。这些半硫原酸酯能够在甲苯中,用紫外线照射,用三丁基锡化氢和偶氮二异丁腈(AIBN)引发,进行还原脱硫反应。例如,由甘露糖的半硫原酸酯 **2.219**,得到甘露吡喃糖甲基苷 **2.221**(α∶β=1∶18),同样的由 2-脱氧的半硫原酸酯 **2.224**,得到 2-脱氧-β-D-阿拉伯吡喃己糖 **2.225**,其中,α-的异构体只占混合物的 1/6[141]。这种高的 β-的糖苷的立体选择性,往往是其他方法难以相比的,因为还原脱硫是通过端基为烷氧基的游离基(**2.220**)发生的,这些游离基都在 α-一面被直立键的氢捕捉,这与由另外的方法产生的糖基游离基类似。

2.217　**2.218**　**2.219**

2.220　**2.221**

2.222　**2.223**　**2.224**

2.225

（6）1-硫代吡喃糖衍生物——1-硫代醛糖的脱硫保护

硫代糖苷的脱烷氧基或芳氧基并不容易直接实现，但是由它们的类似物硫代乙酸酯却很容易脱硫乙酰基，如全乙酰化的 β-D-葡萄糖硫乙酰物 **2.197** 的脱硫乙酰。当这个化合物用苯基汞乙酸酯处理时，硫对汞呈现的强亲和力引发了乙酰基-硫键的断裂，高产率的得到 1-苯基汞硫-D-葡萄糖四乙酸酯(**2.198**)，在乙醇中用硫化氢处理 **2.198**，就得到 2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-β-D-葡萄糖-1-硫醇(**2.199**)[142]。

2.197　**2.198**　**2.199**

1-位为硫醇的醛糖其性质与它们的 1-位为羟基的醛糖类似，能还原 Fehling 溶液，在水中能变旋，但速度稍慢。不同之处在于，前者能形成二硫键的二聚体，也能产生稳定的、结晶的金属的衍生物。在这样的化合物中，其中有一个化合物

被称之为"黄金硫代葡萄糖",是抗关节炎的药物,它们能够通过碱存在下的硫的烷基化得到。例如,2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-β-D-葡萄糖-1-硫醇 **2.199**,在碳酸钾存在下,在丙酮中用溴代乙烷处理,得到82%的相应的乙基硫代糖苷,构型保持不变[63]。

$EtBr$, Me_2CO

2.199

2.1.3.4　亚硫酸的加成

通过硫对羰基碳原子的攻击,醛和酮与亚硫酸的阴离子很容易形成结晶的加合物。糖的行为与此类似,它的醛基也能进行这种加成,这样就提供了一个有用的方法,用以合成直链的单糖的衍生物[143]。这种类型的反应能够捕捉到5-氨基-5-脱氧醛糖的直链式。

Ac_2O, Py

2.1.4　与氮亲核试剂的反应——糖基胺、肟、腙及脎

2.1.4.1　与氨和胺的反应——糖基胺

(1) 糖基胺的合成

糖与氨、一级胺、二级胺缩合,失掉水分子,得到糖基胺,这与Fischer的糖基化反应(见2.1.1节)类似。但是当用醇进行糖基化时,需要酸催化,而糖与胺的反应不需催化,可能是初始的缩合涉及糖的直链式,但详细的机制仍不清楚。反应的产物被称之为糖基胺或*N*-糖苷,它们以五元环或六元环的形式存在,有α-和β-的异构体,吡喃糖胺 **2.227** 及呋喃糖胺 **2.228** 由氨(R=H)和一级胺得来[144]。这些试剂也能产生非环状的亚胺 **2.226**。在溶液中,不同形式之间的异构化能够通过 **2.226** 的中间体发生,因此,用化学方法分析糖基胺是困难的,但是红外和NMR的测定表明,这些化合物在结晶状态是环状的。

由一级芳香胺得到的糖基胺通常是结晶,比由烷基胺得来的糖基胺更不易水解,因此对它们的研究也更详尽。制备它们时,首先由葡萄糖与苯氨缩合,然后进行乙酰化并分离,即得到 2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-α-和 β-D-葡萄吡喃糖基苯氨[145],环的大小和端基的构象主要由 NMR 光谱法测定,它们能够用甲醇钠在甲醇中脱除乙酰基,端基构型能维持不变。

糖基氨能够用氨与糖反应制得。例如,1,2-缩水-3,4,6-三-*O*-苄基-α-D-葡萄吡喃糖与苄氨反应,就得到了 3,4,6-三-*O*-苄基-β-D-葡萄吡喃糖基氨化苄,产率 70%[146]。当全乙酰化的 α-D-葡萄吡喃糖溴代物与对甲苯氨反应时,β-D-葡萄吡喃糖基甲苯氨同样是主要产物。但是当用全苄基化的 α-和 β-D-葡萄吡喃糖基氟代物进行氨取代的反应时,就观察不到端基的立体选择性[147]。糖的 1-*O*-对甲磺酰基(在介质中原地制备)的氨解,能产生高产率的、立体选择性的糖基氨如全苄基化的 β-D-葡萄吡喃糖基氨[148],但是在以上叙述的反应中,必须注意碱催化引发的消除反应,能得到 1,2-不饱和的化合物,图 2.26 描述了上述的一些反应。

另外一种制备糖基氨的方法涉及还原糖基叠氮物。

图 2.26　糖基氨的制备

糖基氨存在于一些重要的天然产物中，像 *N*-糖苷键连接的糖蛋白及核苷等（见 7.5.1 节及 7.6.2 节）。

（2）糖基氨的反应

糖基氨能够在酸性水溶液中水解为游离糖，在核酸化学中经常应用这个反应。

酸常常能催化被称为 Amadori 重排的转化，在糖和氨制备糖的反应中[144,149]，这个转化也经常伴随。所得到的产物为 1-氨基-1-脱氧酮糖，图 2.27 描述了这一转化，此反应与 Lobry de Bruyn-van Ekenstein 的糖的反应相关，在 2.1.8 节中将予以叙述。

图 2.27　糖基氨制备中的副反应

糖基氨的衍生物也可能出现在复杂的 Maillard 反应中，即在烹调和储存食物的过程中，能发生糖、氨及氨基酸（蛋白质）缩合、重排和降解[150,151]。在反应中生成深颜色的产品，这就是很多食物在烹调时变成棕黄色的原因。

糖基氨在酶学中很重要，它们是糖苷酶反向抑制剂的活性部位[152]，它们也能被应用于作手性助剂，特别是应用在氨基酸的立体选择性的 Strecker 合成中[153,154]。

2.1.4.2 与羟基氨的反应——肟

当用羟基氨与糖反应时,糖表现出典型的羰基的活性,但由所形成的肟还不足以鉴定糖,因为它们在水中有很高的溶解度,同时呈现变旋现象,在直链式和环状式间存在平衡。

对葡萄糖肟,能以 α-和 β-的吡喃糖的形式存在,也以顺(*Z*)和反(*E*)的直链的形式存在,而对阿拉伯糖,在水溶液中仅存在直链式[155],能以几克的量得到糖的 *O*-甲基肟,而在乙酰化后,这个 *O*-甲基肟也能与臭氧反应,亚胺基的双键被氧化,又变回到原来的糖[156]。

过去,对糖肟的兴趣主要是集中于它们在 Wohl 降解中的应用。通过此降解,C-1 能由糖中移出[157],得到少一个碳的糖(见图 2.28)。用此方法可以由已糖得到 20%产率的相应的戊糖,但是此方法现在已无多大价值。

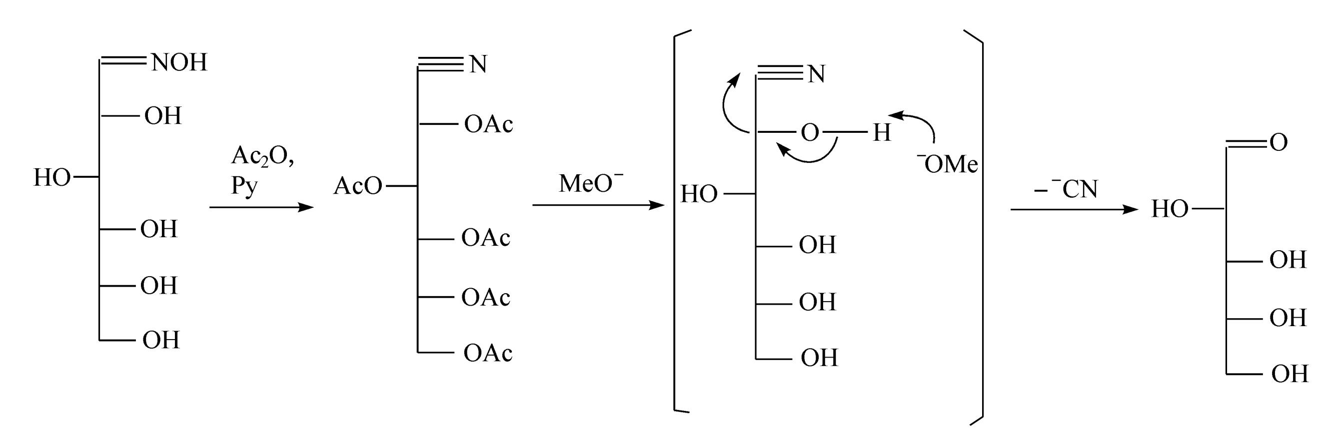


图 2.28 葡萄糖肟的反应

最近，糖的肟在合成中发现一些应用，因为它们能转化为一系列的化合物，接着能在端基上发生反应。例如，糖的肟在环状形式能与醛或酮反应，得到 *N*-糖基硝酸灵，这是有用的中间物。例如，硝酸灵 **2.230**，由二异丙基甘露糖肟 **2.229** 和叔丁基醛酸酯得到[158]，能作为 1，3-二极性的试剂，用于环加成反应中，如果用乙烯加成，将得到 *N*-甘露糖基异噁唑衍生物 **2.231**[159]。

吡喃糖、呋喃糖的硝酸灵能够用臭氧氧化制备。例如，由糖的肟 **2.229** 和硝基苯甲醛生成的化合物[160]能被臭氧氧化，得到糖的硝基化物 **2.232**。在这样化合物的端基容易生成碳的阴离子，因此可用于 C—C 键生成的反应，这类似于 2-脱氧吡喃糖磺化物的反应，但是需要比较弱的碱性条件，这样可以避免吡喃环和呋喃环 2-位烷氧基的消除。用弱碱碳酸锂在吡啶水溶液中处理 **2.232** 形成的阴离子可以用壬醛捕捉，得到一个对水灵敏的三级硝基化合物，它经历自动的水解，得到酮的衍生物 **2.233**[161]。在这些反应中，在端基的硝基有双重的作用，先是加速阴离子的生成，在阴离子加成之后，又使端基中心有阳离子的性质，硝基容易被取代。直链的硝酸灵，在双键存在下，能经历分子内的 1，3-双偶极的加成反应。

2.1.4.3　与芳基肼的反应——芳基腙和芳基脎

(1) 芳基腙

醛糖或酮糖与等摩尔比的芳基肼反应，得到芳基腙[157]。对不取代的腙，直链式 **2.234** 可能是先生成的[162]，但是，在移除了过剩的肼后，在水溶液中发生互变异构，转变为环状的糖基肼 **2.235**。X 射线衍射的研究表明，D-核糖的对溴苯基腙在结晶状态是直链式的形式，而 D-阿拉伯糖及 D-葡萄糖的衍生物却是吡喃环的结构。腙有时用于鉴定糖，对硝基或 2，5-二氯苯腙是最常用的，因为它们的溶解度

低，且很容易结晶。

2.234

2.235

2.236

当用苯基偶氮氯处理时，真正的芳基腙能产生非常鲜艳的红色的物质 **2.236**，已经将这个反应用于定性检测直链式亚氨类化合物的方法，但是当体系中存在几种结构的移动平衡时，这些检测的结果不可靠。

（2）芳基脎的生成

1884 年，Fischer 发现当用过量的苯肼处理游离糖时，得到了高度结晶的、不溶于水的苯脎[157]，这些化合物在他的研究中很重要，他因此确定了醛糖和酮糖的构型之间的关系。但是现在人们对它们已经少有兴趣。芳基脎 **2.237** 的 C-1 和 C-2 不再具有不对称性，因此仅在 C-1 和 C-2 有差别的糖就会给出同样的脎，例如，D-

$$\xrightarrow{3PhNHNH_2} \quad + 2H_2O + NH_3 + PhNH_2$$

2.237

葡萄糖和 D-甘露糖是 C-2 叉向异构体，它们给出同样的脎。果糖是酮糖，但它与葡萄糖的差别仅在 C-1 和 C-2 位，因此也给出相同的脎。

芳基脎生成反应的精确机制至今仍不清楚，但对反应精确地进行化学计量表明，1mol 的苯肼被还原为苯氨和氨，而糖中的一个羟基被氧化，对这个缩合有两种可能的途径（见下面的反应式），不论哪一种都是先形成苯腙，然后其中的任何一个互变异构体 **2.238** 或 **2.239** 都能进行进一步的反应，在第一种机制中，氧化这一步发生的比第二种机制中要早。

对脎的详尽的结构也不完全清楚，最明显的是解释不了 **2.237** 为什么不继续在 C-3 进行同样的反应。实验表明，当用过量的 α-，α-二取代的肼如苯基、甲基肼处理醛糖时，能够发生完全的反应，因此，苯肼中的 α-氢原子看来是使反应停止在 C-2 的原因，这个氢原子如何使反应有选择性，要借助于 X 射线衍射和 NMR 的方法研究其结构，以期使这一问题得以明了。通过研究发现，在苯脎中糖链是直链式的，C-2 的游离氢原子与 C-1 的氮原子通过氢键相联系，形成一个螯合的六元环 **2.240**，它能抑制进一步的反应。另外，苯脎甲基化时本应产生二-*N*-甲基化的产品，但是实际上只得到了单甲基化的产品，这是由于苯脎分子内存在着氢键。芳基脎 **2.241** 和 **2.242** 的紫外光谱很相近（λ_{max}＝400nm），而脎 **2.243** 不能形成螯合的结构，其紫外光谱也不同（λ_{max}＝355nm）。

2.240　2.241　2.242　2.243

（3）芳基脎的反应

在乙酸中，加热苯甲醛与糖脎 **2.241** 的混合物至沸腾，就能移除掉保护基。例如，用此方法由 **2.241** 就得到了 D-阿拉伯己酮醛糖 **2.245**，用 Cu（Ⅱ）SO_4 缓慢地氧化 **2.241**，得到三唑 **2.244**。三唑的衍生物对鉴定糖是有用的，因为与苯脎不同，三唑有准确的熔点，且在溶液中旋光性不变。

2.244 ← $CuSO_4$ — 2.241 — PhCHO, AcOH, 回流 → 2.245 + PhCH=NNHPh

2.1.5　与碳亲核试剂的反应

碳亲核试剂能攻击醛及酮的羰基，得到加成的产物通常是醇。碳亲核试剂同样能与糖特别是醛糖反应，得到类似的产物。研究表明，这些加成是通过糖的直链式的羰基进行，而不是通过糖的环状形式进行，因为一般的糖苷与这些试剂不进行加成反应。但是当糖所有能参与形成缩醛的羟基都被保护，而游离羰基暴露于外时，加成就能发生。

当一个不对称的亲核试剂 R^{1-}，攻击一个不具有不对称因素的类型的醛或酮如 R^2R^3CO 时，得到一对旋光异构体的外消旋的混合物 $R^1R^2R^3COH$。但是，如果参加加成反应的任何一方具有不对称的取代基，这种亲核的加成通常给出两个立体异构的醇，且得的量不同，这叫不对称的引入，对糖的羰基的加成属于不对称加

成,因为糖分子中存在着至少一个不对称中心。

2.1.5.1　加成的立体化学

在亲核试剂与一个其邻位具有不对称碳原子的醛基加成时,即与分子式为 $R^2HC(OR^1)CHO$ 的醛加成时,有一些基本规律。为了能预测产品的构型,必须能够确定沿醛的 C-1、C-2 键旋转的优势异构体,为此已经发展了两个模型[163]。在 Cram-Felkin-Anh 模型中(见图 2.29),与 C-2 有关的三个键中,其中的一个是连着烷氧基 OR^1 的键,具有最低的 σ^* 能量,因此,能够和羰基的 π 键有最好的作用,当轨道交盖作用最大时,相互作用也最强。例如,在旋转异构体 **2.246** 和 **2.247** 中,C—OR^1 键垂直于线形的 H—C═O 键,在这些异构体中,当发生亲核试剂对羰基碳原子的进攻时,预期进攻的方向应该是在大的 OR^1 基团的相反的方向,约在对 H—C═O 键 100°的方向,如 **2.246** 和 **2.247** 所示。在 **2.247** 中,参与攻击的亲核试剂距离 H 较近,而在 **2.246** 中,参与攻击的亲核试剂距离 R^2 较近,当然前者的空间位阻较后者小,因此,在反应中赤式的异构体 **2.248** 是主要产品。

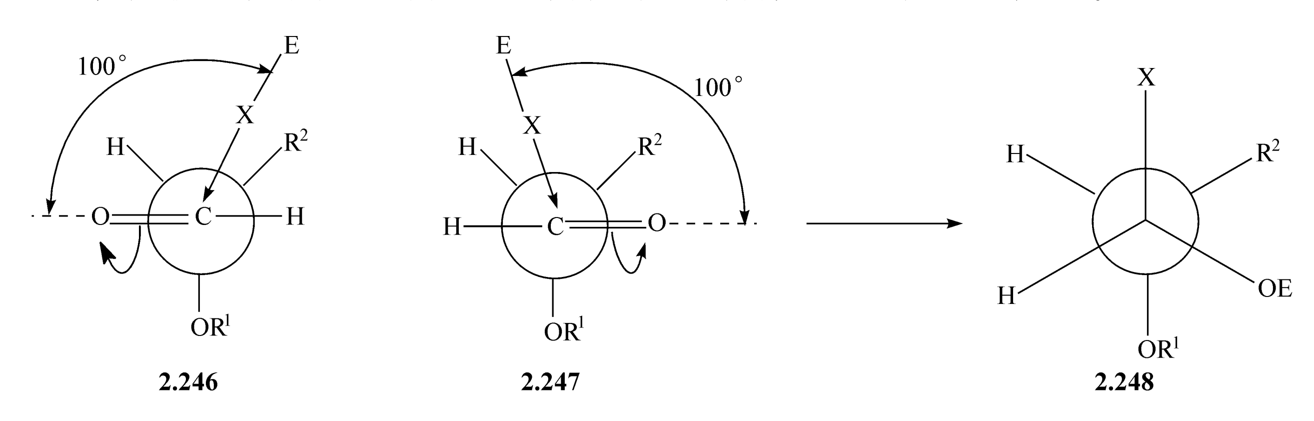


图 2.29　Cram-Felkin-Anh 的不对称加成模型(得到赤式产物)

在 Cram 螯合的模型中(见图 2.30),由于攻击试剂 EX 的亲电部分的螯合作用固定了构象,因此容易指出醛反应时的构象。EX 与羰基和醚的氧原子的配位有两种方式,如 **2.249** 和 **2.250** 所示。对于前者,攻击从上面发生,在那里亲核试

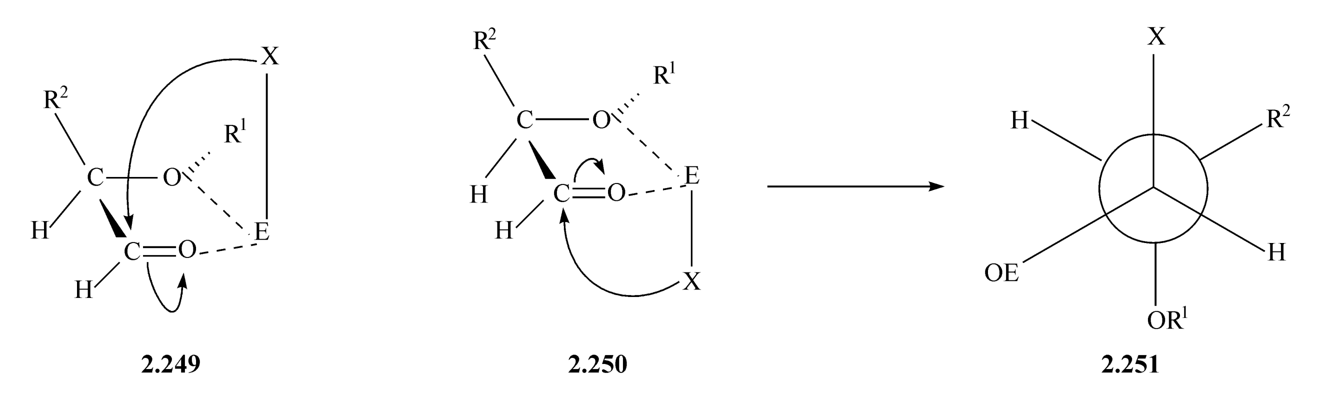


图 2.30　Cram 的不对称加成的螯合模型(得到苏式产物)

剂与 C-2 的 R^2 相互作用,而对于后者,攻击从下面发生,在那里亲核试剂与 C-2 的 H 相互作用,因此可以预料,苏式产物 **2.251** 将是主要产物。

这两种模型常给出相互矛盾的结果,因此对很多反应都难以预期。深入研究碳亲核试剂对相对简单的化合物如 α-烷氧基乙醛和甘油醛的加成,能够对模型做出更精辟的描述[164]。例如,锌和锡的炔化物与 2,3-*O*-异丙基甘油醛进行加成反应时,按 Felkin 模型高选择性的进行[165,166],而当 Grignard 试剂与 3-苄氧基-2-酮反应时,主产物是按 Cram 螯合的模型反应得到的产品[167]。实际上,很多反应的选择性很低,因此就调和了这两种模型的矛盾。由这些模型还不能准确的预期碳亲核试剂与糖的醛基反应的产物。

2.1.5.2　与 Grignard 试剂的反应

Grignard 试剂 RMgX 有高度极化的碳—金属键,含有亲核的碳,它能与全保护的直链式的糖的羰基反应。曾用过不同的 R 基团,但含有一个双键或一个三键的更有用,因为对所得到的产品能进一步功能化。例如,用乙炔基镁溴与2,3:4,5-二-*O*-异丙基-L-阿拉伯糖 **2.252** 加成,得到七碳糖醇的衍生物,产率高,产物中 L-葡萄糖-**2.253** 与 L-甘露糖-**2.254** 的比例为 3:2。把乙炔基部分还原为乙烯基,接着被臭氧解,就产生了 L-葡萄糖与 L-甘露糖的衍生物 **2.255** 和 **2.256**[168]。

按照 Cram 螯合的模型,这个加成反应应该给出更多的 L-葡萄糖的衍生物,因为 **2.250** 应是更易得的中间物,其中 R^2 是一个 C-2 到 C-5 的糖链,X＝C≡H,E＝MgBr。另外,**2.247** 则更适于 Felkin 模型,如果按照这个模型,L-甘露糖的衍生物应是主产物,但实际上主产物是 L-葡萄糖的衍生物,因此更适合于 Cram 螯合的模型。

乙炔基镁溴同样与隐蔽在半缩醛中的醛基反应。例如,它与 **2.257** 反应,得到链延伸的、阿罗糖的衍生物 **2.258**,以及少量阿卓糖衍生物。在合成上有用的 C-糖苷,能够由这些二醇与对甲苯磺酰氯反应得到[169,170],实际上 **2.258** 中的羟基能够高选择性的在 C-3 对甲苯磺酰化,接着由于 O-6 的参与,自动发生分子内的关环反应,在 C-3 进行了构型转换,得到 α-D-核糖的乙炔基碳的糖苷 **2.259**。

2.257　　2.258　　2.259

将两个不对称引入的模型,应用于 Grignard 试剂与 **2.257** 的醛的加成,发现 Felkin 模型 **2.247** 更适合,式中 R^2 是一个 C-2 到 C-5 的糖链,X＝C≡H,E＝MgBr,因此,D-阿罗糖的异构体是主要的产物。实验结果也证实了一点,但一般来说,很难预期这些加成反应主产物。

2.1.5.3　与烯丙基铟和锡试剂的反应

在这个领域的一个重要进展,是不保护的糖在水溶液中,由铟和锡介导的烯丙基化,它使糖链延伸了三个碳原子,烯丙基加成到糖的醛基上,按照 Cram 螯合的模型立体选择性的特性给出一个主要的产物,应用此方法合成全乙酰化的唾液酸将在 3.9.2 节中描述。

2.1.5.4　与 HCN 的反应

氰化物的离子是一类很容易得到的亲核的碳,它们与醛或酮反应,生成的化合物被称为氰醇,这是延长醛糖链的最先使用的方法,用这个方法能由醛糖制备糖酸[171]。例如,由 D-阿拉伯糖(**2.260**)产生 D-葡萄糖酸(**2.261**)和 D-甘露糖酸(**2.262**),通常并不分离氰醇,而是在碱性或酸性介质中直接将其水解为糖酸,还原这些糖酸能够得到醛糖。

2.260　　2.261　　2.262

这个反应属于不对称的加成,在上面的情况下,D-葡萄糖的异构体是主要的产物,与 Cram 的规律一致。但是这个反应比 Grignard 试剂的加成要复杂一些,因为两个异构体的比例受溶液 pH 的影响,目前还难以充分理解,有可能是在某些条件下,加成是可逆的,产品的生成受热力学的控制而不是受动力学的控制。因此,一

些氰醇的制备遵从规律,而另外一些氰醇的制备就无规律可循。

酮糖经历与氰化物的反应,得到 C-2 带有羟甲基分支的醛糖酸。

2.1.5.5 与硝基烷的反应

在强碱存在下,硝基甲烷失掉一个质子,得到一个被共振稳定的碳阴离子,它能用于醛糖糖链的延伸[171,172]。通过硝基甲烷与糖的醛基的加成,得到非对映异构体硝基醇 **2.263**(R^2=H),常常能用分级结晶法分离纯化,得到产物。通过 Nef 降解钠盐 **2.264**(R^2=H),硝基醇转化为醛糖 **2.265**(R^2=H)。这个反应的范围还能扩大,比如:用 2-硝基乙醇制备 2-酮糖 **2.265**(R^2=CH_2OH)。此外,2-脱氧醛糖 **2.267**(R^2=H)能通过还原 **2.266**(R^2=H)来制备,而 **2.266** 能通过硝基醇 **2.263** 脱水制备。氨和醇也都能够加成到双键上,分别得到 2-氨基-2-脱氧糖和 2-*O*-烷基化的糖。

2.1.5.6 与偶氮甲烷的反应

偶氮甲烷有亲核的碳,能够进攻羰基,已经用这个反应来延长醛糖和酮糖的糖链。例如,用等摩尔的偶氮甲烷处理 2,3,4,5-四-*O*-乙酰基-D-阿拉伯糖(**2.268**),得到 3,4,5,6-四-*O*-乙酰基-1-脱氧-酮-D-果糖(**2.269**),然后使 **2.269** 再与等摩尔的偶氮甲烷加成,就使糖链再增加一个碳原子,得到 4,5,6,7-四-*O*-乙酰基-1,2-二-脱氧-D-阿拉伯-庚-3-酮糖(**2.270**)[173]。

2.268　　2.269　　2.270

偶氮甲烷也能用于与糖酸的氯反应,使单糖的糖链延长(见 2.1.7 节),而偶氮甲烷与糖苷的酮糖反应,能得到支链糖的衍生物。

2.1.5.7　与 Wittig 试剂的反应

Wittig 反应是一个由醛糖和酮糖的 C═O 双键产生 C═C 双键的好方法,在大多数情况下,用亲核的碳完成这个反应。三苯基磷的叶立德 **2.271**,又叫三苯基磷烷($Ph_3P{=}CR^1R^2$)常用于此反应。当吸电子的基团存在于 α-位时(即 $R^1 = CO_2R^3$,CHO,SO_2R^3…),叶立德更稳定,更容易操作,但它们只适用于与醛糖的反应。作为有价值的叶立德的替代物,可以由磷酸酯的酯来制备,由它们得到的阴离子 **2.272** 具有更亲核的碳原子,由于负电荷不能通过离域到磷原子的 d 轨道上而衰减,所以当此试剂用于转化醛糖或酮糖到相应的含烯键物时,反应按 Wadsworth-Emmons 的模式进行[174,175]。在这些反应中,能通过选择叶立德、溶剂及叶立德离子对来控制产物烯键的顺、反式。一般而言,稳定的叶立德(如 **2.271**,$R^1 = CO_2R^3$)和大多数磷酸酯的阴离子 **2.272** 给出反式的烯键,而不稳定的叶立德(即 **2.271**,R^1、R^2=H 或烷基)在无盐的条件下,在极性或非质子溶剂中与醛糖反应产生顺式的烯键[174]。

$$\overset{+}{Ph_3P}-\overset{-}{C}R^1R^2 \qquad (R^3O)_2P(O)\overset{-}{C}R^1R^2$$

2.271　　**2.272**

Wittig 以及相关的试剂已经被广泛的应用于糖的衍生物,如酮醛糖、酮糖和醛糖,特别是后者,已经用这个反应来制取糖链延长的化合物[176]。当醛糖的所有羟

基被保护而使醛基外露时，反应非常容易进行，比如，D-核糖的衍生物 **2.273** 转化为七糖的酯 **2.274**，可以通过用 **2.271**（R^1 = H，R^2 = CO_2 *t*Bu）与 **2.273** 反应来完成[177]，如所预期的一样，用稳定的磷烷，反式的 **2.274** 是主要的产物。

Ph_3P=$CHCO_2$*t*Bu, CH_2Cl_2

2.273 **2.274**

并不是必须使醛糖处在羟基保护的直链式才能进行这类反应，因为半缩醛也能够作为羟基醛反应。例如，2，3∶5，6-二-*O*-异丙叉基-D-甘露糖（**2.275**），当它与乙氧羰基亚甲基三苯基磷在苯中加热回流反应时，能得到产率满意的 **2.276**（反式）。但是由于在产物中还存在一个 4-位的羟基，它对反应的结果有影响，因为当反应在极性更大的溶剂乙腈中，用过量的叶立德进行时，类似于 Michael 加成的关环反应发生得到糖的碳苷 **2.277**[178]，用碱处理 **2.276**，也能发生同样的关环反应。

Ph_3P=$CHCO_2Et$, C_6H_6, 回流

2.275 **2.276** **2.277**

当用二甲基甲酰胺或吡啶为溶剂时，不保护的糖同样能进行 Wittig 反应[176]，有时能分离出得到烯。但很多情况下，当用稳定的叶立德时，上述的关环反应能够发生，如用磺基稳定的磷酸酯钠盐与 D-葡萄糖反应，得到了 α-和 β-的呋喃式的碳苷，它们在乙酰化后被分离，分别得到 **2.278** 与 **2.279**[179]。

$(EtO)_2P(O)CHNaSO_2Ph$, Ac_2O, Py

2.278（53%） **2.279**（17%）

2.1.5.8　醇醛缩合及相关的反应

β-二羰基化合物的 Knoevenagel 反应，像丙二酸二乙酯与醛糖或酮糖的反应，已经被用于延长糖链两个碳原子。用丙二酸或丙二酸单酯进行反应，是对 Knoevenagel反应的改进。由于脱羧反应自动发生，能得到不饱和的羧酸，使这些反应另有所用，例如，2,3∶4,5-二-*O*-异丙叉基-L-阿拉伯糖(**2.280**)，与丙二酸进行缩合反应，得到不饱和酸 **2.281**，此不饱和酸 **2.281** 的双键能被氢化还原，得到 2,3-二-脱氧的庚糖 **2.284**。也可以将 **2.281** 氧化，然后用硼氢化钠将羧酸基转化为醛基，得到两个庚糖 **2.282** 和 **2.283**[180]。

在这类的糖链延长的反应中，不必先把醛基暴露，因为全保护的半缩醛也能与丙二酸单甲基酯的反应。

一般的糖都可以通过醇醛缩合反应，由片段拼接而成。用氢氧化钡(0.01 mol/L)处理 D-甘油醛 **2.285** 和二羟基丙酮 **2.286** 的混合物，几乎定量的产生 D-果糖 **2.287** 和 D-山梨糖 **2.288**[181]，生成的新的不对称中心是以苏式构型为主，当缩合在醛缩酶作用下进行时，也是主要得这种构型，羟醛缩合在 2.1.7 节中也有讨论。

2.286

HO^-

H

$H_2O, Ba(OH)_2$

2.285

2.287

2.288

2.1.6　还原为糖醇

醛糖和酮糖能被还原为糖醇,同时也产生了一个新的醇基。这些化合物在命名时仍按原来所用的原料醛糖的名称,但加了一个“醇”的后缀。例如,还原 D-葡萄糖 **2.289**,得到 D-葡萄糖醇 **2.290**,山梨糖醇也可以这样制备。最初常用钠汞齐作这些还原反应的试剂,但现在已经改另外的方法,特别是用硼氢化钠还原法[182,183]。在镍存在下,高压氢化醛糖是工业上制备糖醇的方法。

虽然醛糖被直接还原时只给出一个产物,但酮糖的还原却给出两个产物。例如,D-果糖 **2.291** 的还原产生 D-甘露糖醇 **2.292** 和 D-葡萄糖醇 **2.290**,因为在 C-2 产生了一个新的不对称中心。虽然这些反应要在酮糖或醛糖的直链式上发生,但在一般情况下,要使羰基参与反应,化合物的羟基就应该被保护起来。在环状形式的端基被取代生成糖苷后,糖也能与某些还原剂反应,但这并不容易,因为在通常的条件下,还没有试剂能直接还原糖苷。

$NaBH_4$　$NaBH_4$　$NaBH_4$

2.289　2.290　2.291　2.292

直链的糖醇有时也被称为多元醇,比相应的醛糖要少几个异构体,因为羰基被还原后多了对称因素,因此只有 10 个己糖醇,而醛己糖有 16 个。例如,D-葡萄糖和 L-古洛糖给出同样的还原产物,附加的对称因素也使阿罗糖醇和半乳糖醇成为

内消旋物。

多元醇在自然界中很丰富,甘油广泛分布于动物和植物的长链脂肪酸酯中,D-葡萄糖醇存在于很多水果中,如苹果、李子、浆果等,D-甘露糖醇作为多糖的组分存在于褐藻中,核糖醇是磷壁质酸的成分。D-葡萄糖醇无毒、易吸潮、微有甜味,因此,它大量用于医药、化妆品、甜味剂和纸制品的调味或添加剂。木糖醇作为甜味剂,在口中不被细菌攻击,这些化合物的反应是典型的醇的反应,在第 3 章中将详述。

2.1.7　氧化

2.1.7.1　糖酸

(1) 制备

在温和的条件下,醛糖很容易被氧化为糖酸,但是酮糖不易被氧化。例如,在溴水溶液中氧化 D-葡萄糖时,在 pH 1～11 的范围内,反应都能进行,给出高产率的葡萄糖酸。氯和碘也是好的氧化剂,对所有的醛糖都可应用,每个醛糖在被氧化后都产生一个酸,仍以原来的糖命名,只是加上“酸”的后缀[184,185]。糖酸通常以它们盐的形式分离。因为酮糖能异构化为醛糖,因此也能被氧化,但是它们在卤素水溶液的温和条件下,是稳定的,因此可以用这个方法除掉酮糖中的少量醛糖,因为后者很易被氧化为酸,然后被分离掉。当用含有络合离子$[Ag(NH_3)_2]^+$的 Tollens 试剂处理时,无论是醛糖还是酮糖都转化醛糖酸,这个氧化过程伴随着金属银镜在反应容器表面沉淀,因此是定性检测游离糖的基础[186]。另一个检测方法用 Fehling 试剂,该试剂是碱性的酒石酸钾钠溶液,含有蓝色的 Cu^{2+},能氧化由 α-羟基酮或醛得到的烯二醇体系,产生 Cu(Ⅰ)氧化物[185,186]。这个氧化比较复杂,除了糖酸以外,能得到好几个产物,与此相关的检测在临床上用于糖尿病病人的尿中葡萄糖检测。

在强的氧化剂如铬酸钾、高锰酸钾的作用下,所有的糖都能被氧化,且发生降解。硝酸能把醛糖转化为二羧酸,糖醛酸是由氧化醛糖中的一级羟基而得,将在 3.9.3 节中讨论。

在温和的酸性条件下,溴水溶液氧化 D-葡萄糖,通过其吡喃糖的形式转化为相应的内酯 **2.293**[184,185]。起初 D-葡萄糖的氧化几乎仅发生在 β-异构体上,这个反应比 α-异构体的氧化快 250 倍。此外,α-异构体异构化为 β-异构体的速度比氧化的速度慢,这种在氧化速率上的差别,能够用于测定存在于平衡状态下的葡萄糖溶液中两种异构体的比例。起初,被测糖的浓度随着 β-异构体的氧化而急剧降低,接着是一个很慢的反应,它依赖于 α-异构体变旋的速度,把速度慢的反应的数据外延至时间为零,就能得到起始溶液的组成,这样测定的数据对好几个醛糖都是正确的,与用其他方法测定的结果相符(见 1.4.2 节)。

部分保护的醛糖,如全苄基化的葡萄糖 **2.294**,也能被氧化到全苄基化的内酯 **2.295**,用的氧化剂是二甲基硫氧化物-乙酸酐[187],而 *N*-氯代丁二酰亚胺在四丁基碘化铵存在下,能平稳地把 2,3∶5,6-二-*O*-异丙叉基-D-甘露糖 **2.296** 转化为相应的取代的 γ-甘露糖内酯 **2.297**[188]。糖酸的另外一种制备方法是用 HCN 与糖的加成法(见 2.1.5 节)或臭氧氧化 β-糖苷法(2.1.1)。

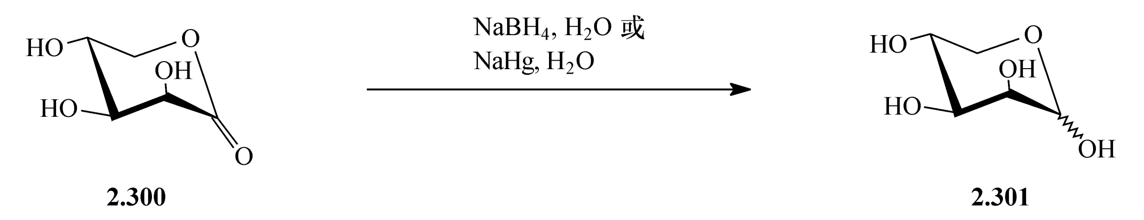
(2) 内酯

最近的研究进展已使得这类化合物成为非常有价值的合成的起始物。

游离的糖酸很难被分离到,因为当蒸发反应的水溶液时,脱水反应发生,生成内酯。在水溶液中,未取代的糖酸处于 γ-内酯和 δ-内酯的平衡之中,有可能通过选择性结晶的方法,改变温度和溶液 pH 范围,由溶液中得到 D-葡萄糖酸,可以得到游离酸 **2.298**,或得到五元环的 γ-内酯 **2.299** 和六元环的 δ-内酯 **2.293**[189]。对不同的糖酸,这几种形式的比例随糖的结构、和溶液的 pH 范围而变,与游离糖和游离糖苷不同,五元环的 γ-内酯更常见,因为这个几何图形更适合于键长、键角,特别适合部分共轭 C—C(═O)—O—C 所要求的共平面性。另外,六元环的 δ-内酯接受一个半椅式或船式的构象,正常的椅式发生了变形,只允许内酯基团区域部分的平面化,因此,5-羟基戊糖酸在 25℃ 的水溶液中仅有 9% 的 δ-内酯,而在同样

的条件下，4-羟基丁酸有 73％的 γ-内酯。进一步说，醛糖的 δ-内酯水解的比 γ-内酯快，说明前者稳定性差，这些六元环和五元环内酯的差别，同样也反映在它们由燃烧热测定的焓上[190]。

一个对内酯常用的反应是将它们还原为相应的醛糖或糖醇。这个反应经常与合成高一级的糖酸的反应相结合来使用。例如，用硼氢化钠或钠汞齐，在小心控制的温和条件下，D-来苏-δ-内酯(**2.300**)能转化为 D-来苏糖(**2.301**)。用硼烷试剂[双(三甲基二丁基)硼烷]能进行选择性地还原，就提高了这个反应的可用性，这个硼烷试剂只是还原 γ-内酯即分子内的酯，但却不还原取代基如乙酰基或苯甲酰基上的羰基。已经用这个反应来制备乙酰化的呋喃糖，当然这个反应也还有其他的应用。



因为几种糖的酸都能以它们的 γ-内酯得到[191]，用二异丁基铝氢化物(DIBALH)能够达到和上述同样程度的还原，而这种铝化物是商业产品，反应在甲苯中低温下进行，能高产率的得到醛糖的产物。

在比上述的条件更激烈时，如用 10mol 的钠汞齐，pH 7～8，或者在加料时，用逆向的方式，即把内酯加到硼氢化钠中，pH 8，温度 40℃，这时还原会超过醛糖阶段，直接得到糖醇(见 2.1.5 节)。

适当保护的醛糖内酯，如四苄基葡萄糖 δ-内酯 **2.295**，在酸性条件下与二醇反应，得到螺环状的原酸酯 **2.302**，如图 2.31a 所示[192～194]。但是当用二醇的三甲基硅衍生物，并用三甲基硅三氟甲磺酸酯(TMSOTf)为催化剂时，反应的产率更高，这也是唯一能用糖的两个二级羟基与内酯缩合，得到满意产率的反应，如图 2.31b 对 **2.303** 制备的描述[195]。醛糖内酯的螺环状的原酸酯是令人感兴趣的化合物，因为一些抗生素具有这些结构特征。一个糖酸的半硫原酸酯已在 2.1.3 节中加以讨论。

全保护的内酯也能作为底物，在 C—C 键生成的反应中应用。由苄基化的葡萄糖内酯 **2.295** 和 4-三甲基硅氧-1-丁炔锂反应，得到糖醇 **2.304**[196](见图 2.31c)。**2.304** 是很有价值的化合物，因为它的叁键能够被部分还原，得到顺式的烯，而非糖体部分的保护的羟基能够去掉保护，从而能发生分子内的糖基化反应，得到一个在很多重要的天然产物中都存在的螺环状缩醛。

由全保护的内酯制备环外次甲基化合物的最有效的方法是用 Tebbe 试剂 **2.306**，它能产生有广泛应用的钛的烷基化合物($(C_5H_5)_2Ti=CH_2$)，这是个甲基化的试剂，比相应的 Wittig 反应中用的磷叶立德更有效，能更好地与内酯或酯的羰基反应。例如，全苄基化的 δ-内酯 **2.295**，当用 Tebbe 试剂处理时，很容易转化为

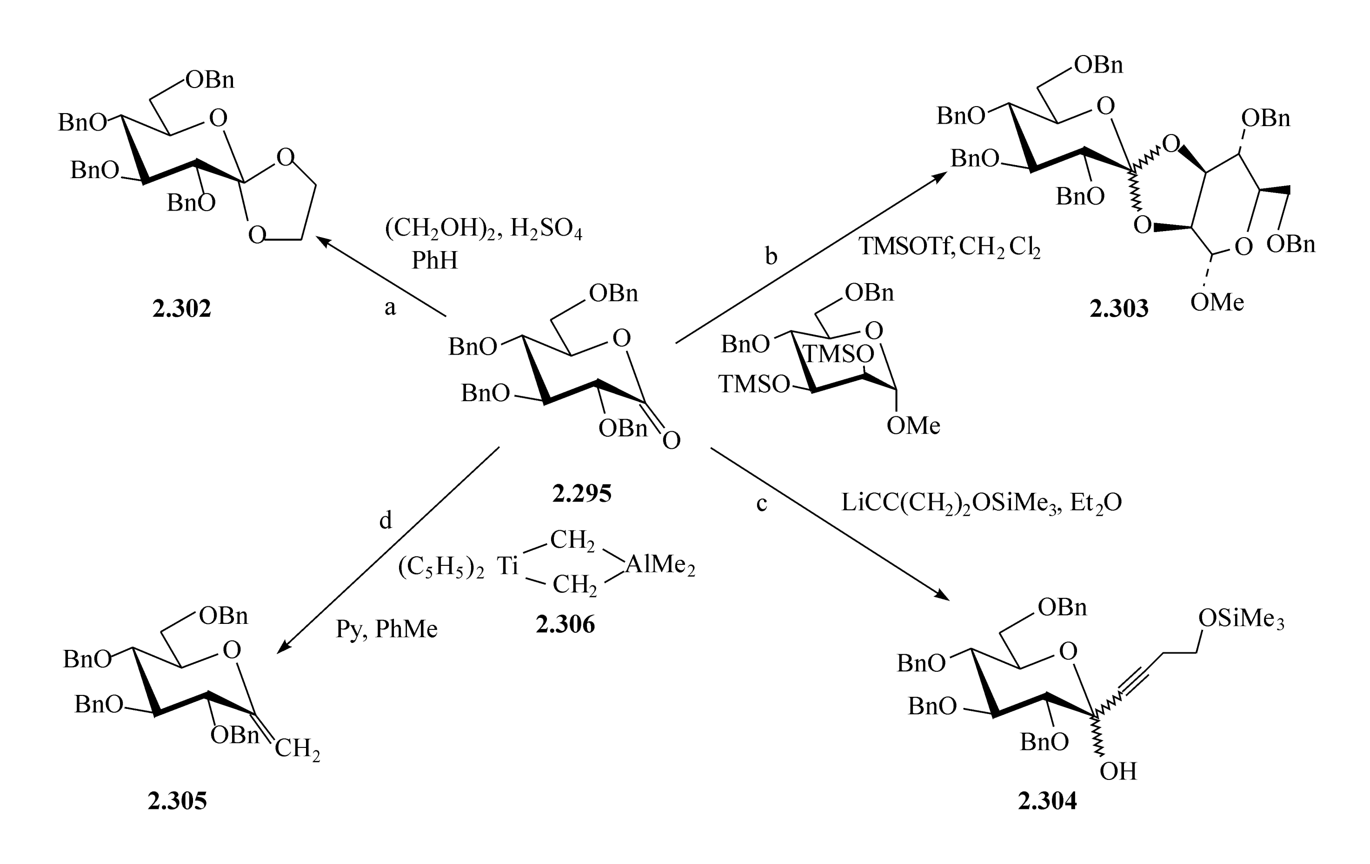


图 2.31 糖内酯的反应

2,6-缩水的庚糖醇 **2.305**,如图 2.31d 所示[197]。

与醛酮有关的 Reformatsky 反应,已经被应用于二异丙基半乳糖 γ-内酯 **2.307**,得到一个链延长的乳糖醇 **2.308**[198],而这同一内酯在与三(二甲基胺)化磷反应时,转化为环外的二氯甲烷衍生物 **2.309**[199],反应的机制可能是试剂能产生三氯甲基叶立德的阴离子[$Cl_3C^- P^+(NMe_2)_3Cl$],它能对内酯的羰基进行亲核攻击而引发反应。

$P(NMe_2)_3$, CCl_4, THF

$BrCH_2CO_2Et$, Zn, 二噁烷

2.309 2.307 2.308

C—N 键能够通过 *N*-亲核试剂对内酯羰基的进攻来实现,例如,全苄基化的 δ-内酯 **2.295**,当与三甲基硅叠氮物在三氟化硼存在下反应时,得到二叠氮物 **2.310**,此反应与前面所述的螺环缩酮化类似[200~202]。这样的二叠氮物,也能用叠氮化银和端基的二卤代物进行双取代来制备,产率高但反应量小,例如,全乙酰化的类似物 **2.312**,能由全乙酰化的葡萄糖二卤代物 **2.311** 按此方法制备[200~202]。

2.295　2.310　2.311　2.312

用氨处理羟基肟内酯衍生物,能得到偶氮的化合物。例如,四苄基葡萄糖肟被高碘酸钠氧化能高产率的得到羟基肟内酯 **2.313**,在定量的将其转化为甲磺酸酯 **2.314** 后,当用氨和甲醇处理时,就发生氨对它的 C ═ N 双键的加成作用。这样形成的中间物会自动发生甲磺酰基的取代,环合后给出螺环化合物 **2.315**,接着又被氧化得到相对稳定的结晶的 **2.316**[203]。研究表明,螺环化合物 **2.316** 是糖基卡宾反应中间物的前体,这样就拓宽了吡喃糖 C-1 进行新反应的思路,使在端基能够产生阳离子、游离基和阴离子[99,139]。当这些螺环化合物分解时,就能发生典型的卡宾反应。例如,烯键的加成,这一所有卡宾反应的最特征反应,能够在室温、丙烯腈存在下,**2.316** 分解时观察到,产物是螺环丙烷的加合物 **2.318**,是四个异构体的混合物[158,204]。这个反应的低选择性是能够预期的,因为是由亲核的烷氧烷基卡宾 **2.317** 与一个缺电子的烯反应。当类似的分解反应在 C_{60} 存在下进行时,能得到 C_{60} 的螺环连接的 C-糖苷 **2.319**,这是一类新的化合物,其受重视程度将与日俱增[205]。

2.313　2.314　2.315

2.316　2.317　2.318

2.319　2.320　2.321

但是,在丙烯氰中用紫外线照射二叠氮物 **2.310** 时,不是经由卡宾 **2.317** 得到 **2.318**,而是失掉一个分子的氮,然后重排并伴随吡喃环的扩张,得到一个双环的四唑[200~202]。

把卡宾插进 C—H 键或另外的含有 H 的键是卡宾反应的另一重要应用,O—H 键是特别易受攻击的,因为亲核的卡宾能够先被质子化(见 **2.320**),从而加速卡宾的插入,这个方法已经成为制备氧的糖苷的一种新方法。例如,使 **2.316** 在等摩尔的醇或苯酚存在下,发生热分解或光解,都能生成糖苷。反应的产率和选择性依赖于醇的 pK_a、反应温度、分解的方法及所用的溶剂[158],将 **2.316** 在含有对硝基苯酚的二氯甲烷中热分解,得到 75% 产率的、α∶β 为 3∶2 的糖的对硝基苯苷混合物 **2.321**($R=C_6H_4NO_2$)。用富集电子的酚,如对羟基苯甲醚,其反应与此类似,但是生成一些芳基 C-的糖苷,这可能是由于在离子对 **2.320**($R=MeOC_6H_4$)的电子富集的酚阴离子的邻位,发生了 Friedel-Crafts 烷基化反应[158]。由于经由卡宾中间体的反应一般的空间位阻都不大,因此 **2.316** 能与 2,6-二⁻叔丁基-4-甲基苯酚反应,生成糖苷[158]。对一般的、酸性较低的醇,这个反应对于条件更敏感,例如,在异丙醇存在下,使 **2.316** 在二氯甲烷中热分解,产生等比例的 α-、β-糖异丙基苷 **2.321**(R= *i*Pr),产率适当,为 40%,而当在 -65℃、用光引发把产率提高至 60% 时,α-/β-糖苷的比例就变为 8∶92[206]。在双糖的合成中,立体选择性也很差,例如,在 1,2∶5,6-二异丙叉基葡萄糖存在下,使 **2.316** 在二氯甲烷中热分解,得到(1→3)-连接的双糖(α/β 33∶67),立体选择性只是比通常稍有改进[206]。

在 O-2 位上带有三氟甲磺酰基的糖内酯,在碳酸钾存在下用甲醇处理时,发生环收缩反应[207,208],例如,δ-内酯 **2.322** 按这样处理时,给出 C-糖苷酯 **2.324**,中间体为直链式的 **2.323**,由烷氧基攻击 C-2,接着环化得到 C-2 构型翻转的产物 **2.324**。对一些 *O*-不取代的内酯,当用三氟甲磺酰酐和吡啶在甲醇中处理时,也能进行环收缩反应,得到相应的 C-糖苷的酯,在这种情况下,要避免用碳酸钾,因为由三氟甲磺酰化的内酯中间体容易生成环氧化合物。构型翻转的环收缩反应,对所有的 1→5 内酯-2-三氟甲磺酰基化合物都能发生,在有些情况下 2-位是甲磺酰基或碘。当糖内酯的 2-三氟甲磺酰基化合物用氯化氢的甲醇溶液处理时,也能观察到类似的反应[207,208]。

OTf, O, O, O, O, O — K_2CO_3, MeOH → OTf, O^-, OMe, O → CO_2Me

2.322 **2.323** **2.324**

研究表明,类似的碱催化的环收缩反应,在五元环的醛糖 γ-内酯的 2-三氟甲磺酰基化合物中也能发生,产物是四元环的衍生物,这些化合物很宝贵,因为可以用于制备抗病毒的四元环的化合物,但是这个转换中的立体化学却完全不同,因为在四元环中羧甲基与相邻的烷氧基处于反式,因此得到的产物选择性高[209]。

(3) 直链的衍生物

用乙酸酐处理醛糖肟,令其脱水或氰化物与醛糖加成都能得到糖的氰。

糖的酰胺通常由内酯和液氨反应得到,这些产品很容易水解,但是将游离的羟基乙酰化后得到 **2.325**,产物就稳定了,它们是糖酸氯 **2.326** 的前体[210]。

HO HO HO OH O O — NH_3, Ac_2O, Py → AcO AcO AcO OAc OAc NH_2 O **2.325** — NOCl, H_2O → AcO AcO AcO OAc OAc OH O — PCl_5 → AcO AcO AcO OAc OAc Cl O **2.326**

糖酸氯有两个有用的反应,一个是能使醛糖增加一个碳原子的反应,而另一个是使醛糖减少一个碳原子的反应。例如,用重氮甲烷与酰基的氯代物反应,就能得到多一个碳原子的酮糖,四-*O*-乙酰基-L-阿拉伯糖的氯代物 **2.327**,能转化为酮-L-果糖五乙酰基物 **2.328** 以及 1-脱氧-酮-果糖四乙酰基物 **2.329**[211]。

$^-CH_2$ $^+N_2$ Cl O OAc AcO AcO OAc **2.327** — −HCl → N_2 O OAc AcO AcO OAc — AcOH, $Cu(OAc)_2$, Ac_2O → OAc O OAc AcO AcO OAc **2.328** — HI, H_2O, $CHCl_3$ → CH_3 O OAc AcO AcO OAc **2.329**

（4）与失掉 C-1 有关的反应

在反应中糖酸的另一个重要应用，是它能失掉 C-1，得到小一些的糖，其他的有关缩短醛糖链的反应见图 2.24。

Ruff 降解[212]用过氧化氢在 Fe^{3+} 存在下，能转化己糖酸的钙盐为戊糖。例如，由 D-葡萄糖酸的钙盐 **2.330**，能得到 D-阿拉伯糖 **2.331**[171]，在反应完成后，用离子交换树脂除掉无机物，能改进反应的产率。这个方法成为缩短醛糖链的最好的方法，反应机制还不完全清楚，但与一般的游离基氧化反应相比，在这些条件下的反应有高度专一性，说明 Fe^{3+}、过氧化氢与糖酸可能先生成了特殊的络合物，该络合物分解后才给出产品。

H_2O_2, Fe^{3+}

2.330　　**2.331**

Hunsdiecker 反应是众所周知的，用于降解脂肪酸系列化合物的方法。它用脂肪酸的银盐溴化，接着热降解溴代的产物，得到少一个碳原子的烷基卤代物，当用全乙酰化的葡萄糖酸银盐 **2.332** 时，得到全乙酰化溴代直链的 D-阿拉伯糖的衍生物 **2.333**，用乙酸银处理 **2.333**，产生六乙酰基-醛-D-阿拉伯糖的衍生物 **2.334**。

Br_2, CCl_4　　$-CO_2$　　AgOAc

2.332　　**2.333**　　**2.334**

上面所述的糖酸氯的链缩短反应，能够通过它们与过氧化物，用不同的 Ruff 反应过程来实现。例如，五-*O*-乙酰基-D-葡萄糖酸氯 **2.335**，在用叔丁基过氧化物处理时，依赖于反应条件的不同，产生两种不同的中间体[213]，在碱存在下，过氧化葡萄糖酸酯 **2.336** 生成，它是由过氧化物的离子攻击酰氯羰基而得，而在没有碱的

情况下，过氧化物的离子看来是进攻 C-1—C-2 乙酰氧的离子，得到原酸过酯 **2.337**，用碱处理 **2.336** 或 **2.337** 都给出 D-阿拉伯糖，但是后者需要的条件更温和，且产率更好，断裂过氧键的可能机制见图 2.32。

图 2.32　缩短醛糖链的反应

Weeman 降解应用了制备糖酰胺的碱性转化[171]（见图 2.33），对于这个降解，C-2 的羟基必须是游离的。另外，在反应中必须用不保护的、不稳定的糖酰胺，因此，这个方法的应用有限。

图 2.33　醛糖酰胺的降解

游离基的脱羧是由醛糖中移走 C-1 的一个好方法[214]。例如，2，6-缩水-3-脱氧-庚糖酸酯 **2.338** 能在 C-2 氯化，得到糖基氯 **2.339**，接着与甲醇反应得到糖的

甲基苷 **2.340**,将此甲基苷用氢氧化钾皂化,所得到的游离酸转化为 **2.341**,将其暴露于光,进行脱羧,**2.341** 的两个端基异构体给出同一化合物 2-脱氧己吡喃糖苷 **2.343**,主要是 β-异构体,因为 2-脱氧-D-阿拉伯己吡喃糖的游离基 **2.342** 很容易使 H 转移到它的 α-一面,这与其他的吡喃糖的游离基的立体选择性相同。由于糖酸的糖苷脱羧的立体选择性,使我们多了一种制备 β-糖苷的方法。

2.338 —LDA, C_2Cl_6, THF, −70℃→ **2.339** —MeOH, $CaSO_4$, Ag_2SO_4, I_2→ **2.340** —KOH, DCC, Et_3N, N-羟基吡啶-2-硫酮→ **2.341** —RSH, $h\nu$→ [**2.342**] → **2.343**

2.1.7.2 糖的二酸

强的硝酸能把糖的末端醛基氧化为羧基,但二级羟基维持不变。用这个试剂处理 D-葡萄糖 **2.344**,得到 D-葡萄糖的二酸 **2.345**[215]。它们能够形成单内酯或双

2.344 —HNO_3→ **2.345** ⇌($-H_2O$ / $+H_2O$) **2.346** ⇌ **2.347**

内酯。内酯环的大小依赖于不对称碳原子的立体化学。D-葡萄糖的二酸能够形成两个单内酯：1,4-内酯 **2.346** 和 6,3-内酯 **2.347**，还能得到两个双内酯：1,4∶6,3-双内酯和 1,5∶6,3-双内酯，见上页的反应式和结构式。

半乳糖二酸的溶解度非常低，可用于半乳糖的质量分析。

2.1.8　与碱的反应

2.1.8.1　叉向异构化及醛糖-酮糖的叉向异构化

醛糖和酮糖在稀碱溶液中重排，产物依赖于起始羟基醛或羟基酮的结构。在 0.035%的氢氧化钠水溶液中，35℃，100h 的条件下，D-葡萄糖 **2.354** 变为一个混合物，含 D-果糖 **2.355** 28%、D-甘露糖 **2.348** 3%及回收的 D-葡萄糖 57%。葡萄糖和甘露糖之间的互相转换是叉向异构化，而整个重排是通过葡萄糖的烯醇化，得到烯二醇 **2.349**，它可以酮化为葡萄糖、甘露糖、果糖[216]。

2.348　2.349　2.350　2.351　2.352　2.353

2.354　2.355　2.356　2.357　2.358

2.359　2.360　2.361

由于羟基的离子同样催化其他的反应，在制备工作中经常用吡啶作为碱。例如，D-木糖在无水的吡啶中加热回流 4.5h，就得到 D-苏式-酮戊糖，还得到未反应的木糖，以及其他醛五糖和酮五糖，这些都是由 2,3-烯二醇演变而来。

同样能发生碱催化的糖酸的异构化，通常用吡啶把常见的糖酸转化为稀有的2-位叉向异构的糖酸，以上是总的反应式，对个别的反应，2.1.8.2 节中还有详细的论述。

2.1.8.2 糖酸的生成[217]

更浓的碱溶液（即～1%的氢氧化钙）能把糖转化为三种异构化的脱氧糖的酸[149]。例如，葡萄糖和它的一些衍生物，能生成3-脱氧的酸 **2.352** 和 **2.353**，支化的酸 **2.357**、**2.358** 及 **2.360**、**2.361**，这些化合物的生成涉及两个连续的步骤，如图2.34所示：由游离糖的直接 β-消除(a)或由烯二醇的 δ-消除(b)，以及 α-二羰基化合物的重排(c)。当第一步中的离去基团是羟基时，这个消除较慢，因为在碱性溶液中，这样的基团是部分离子化的。但是，当O-3有烷基或芳基时，消除进行的容易得多。

R O H OH H OH
a $-H_2O$
b $-H_2O$
R OH H OH H OH
R O OH H
HO^- R O O H H
HO R O^- O H H
H^+ c
HO O R OH H H

图 2.34 糖酸的生成的机制

如果在适当的时间能终止反应，就有可能分离出一些中间物。选择合适的起始物，在合适的位置用好的离去基团，能增加中间体生成的速度，而减慢其分解的速度，从而有利于中间体的生成与分离。

（1）3-脱氧六糖酸（结构式 **2.352**、**2.353**、**2.357**、**2.358**）

用氢氧化钠处理3-*O*-苄基-D-葡萄糖，能得到中间体3-脱氧-D-赤式-酮己糖 **2.351**，因为苄氧基阴离子的 β-消除很快，**2.351** 浓度的增加也很快，而它的重排却相对较慢。如果用碱处理得到的中间物 **2.351**，能定量的得到糖酸 **2.352** 及 **2.353**，与上述的机制相符。这个重排在氢氧化钙作用下比用氢氧化钠更快。如果要想分离出中间物 **2.351**，氢氧化钠是更好的碱。因为在它作用下反应慢，还来得及分离出中间物。但是如果想得到酸的产物，氢氧化钙就是更好的碱。2,3-二-*O*-

甲基-D-葡萄糖在消除后,不能酮化为二羰基化合物,最后给出烯醇被甲基化的产物,这就进一步证实了以上所述的机制。

(2) 3-脱氧-2-*C*-羟甲基戊糖酸

在烯醇重排的反应中,**2.356** 是唯一能分离出的中间物,用氢氧化钾水溶液处理 4-*O*-取代的 D-葡萄糖,如纤维双糖,就能得到 **2.356**。这样得到的二酮糖在碱作用下很容易重排,变为 **2.357** 及 **2.358**。

2.356　**2.357**　**2.358**

(3) 2-*C*-甲基戊糖酸

脱氧-D-赤式-己糖-2,3-二酮 **2.359** 是生成糖酸 **2.360** 及 **2.361** 的假定的中间体,实际上还没能从碱性的己糖溶液中分离到,但是已经用另外的方法将它制备出来,然后用碱处理得到的产品 **2.359**,得到了高产率的糖酸 **2.360** 及 **2.361**。

2.359　**2.360**　**2.361**

(4) 糖酸生成中的立体化学

糖酸生成中一个核心问题是产物中的组分比例,当用氢氧化钠处理 D-葡萄糖时,得到量基本相同的两个糖酸,即 3-脱氧-D-核-己糖酸 **2.352** 和 3-脱氧-D-阿拉伯己糖酸 **2.353**。色谱分离研究表明,当 4-*O*-取代的 D-葡萄糖用碱的水溶液处理时,两个异构体的酸得到的量大致相同。其中的一个异构体,姑且将其命名为 α-异构糖酸,能很容易的以其钙盐分离,后来被 X 射线衍射证实,其结构为 **2.357**。另一个异构体 β-异构糖酸是苏式的结构 **2.358**。与上面所述的转换不同,用氢氧化钙处理 D-果糖或 1-*O*-苄基-D-果糖,唯一的产物是 2-*C*-甲基-D-核-戊糖酸(**2.360**)。由于其异构体,2-*C*-甲基-D-阿拉伯-戊糖酸(**2.361**)已经用另外的方法得到,可以肯定,**2.361** 在氢氧化钙处理 D-果糖的反应中,只有微量生成或不生成。

这个反应的高选择性,可能是由于在二酮中间体 **2.359** 中,一个不对称中心离羰基太近,因此在重排时,烷基的移动导致生成 **2.360**,这是不对称的引入,与 α-二羰基中间体 **2.351** 和 **2.356** 的重排不同,在这两个化合物中,羰基和不对称中心被次甲基分开了。

2.1.8.3　碱引发的降解

除了上述的碱催化的重排外,醛糖和酮糖能通过逆缩醛反应断裂成为较小的片段,图 2.35 描述了 β-羟基酮的降解。例如,长时间的用碱处理己糖能得到三糖的片段,如 2-羟基丙醛、丙酮酸、甲基乙二醛以及乳酸等,它们都是来自降解的初始产物——甘油醛和二羟基丙酮。

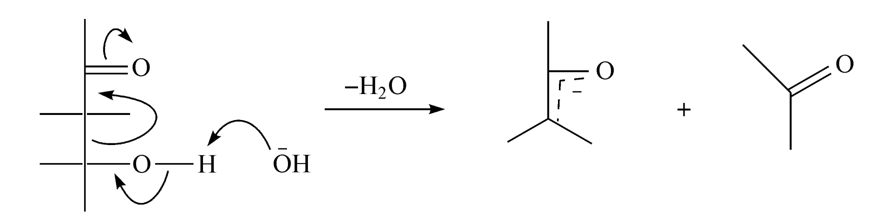


图 2.35　碱引发的 β-羟基酮降解

2.1.8.4　甲醛糖反应

用降解的逆反应能合成单糖。当用温和的碱处理甲醛时,生成甲醛糖(见图 2.36)[218,219],这是个复杂的糖混合物。在某些条件下,50%的甲醛能够转化,得到三碳糖、四碳糖、五碳糖和六碳糖。反应是自动催化的,引发时间较长,接着就是甲醛的快速消耗,研究表明,甘油醛是关键的中间体,因为如果在反应中预先加入甘油醛,反应的引发期就消失了。

甲醛缩合之所以有引发期,是因为由两个分子的甲醛缩合为乙醇醛的反应(见图 2.36a)速度很慢引起的。一旦乙醇醛的浓度累计到一定程度,它能很快的与两个分子的甲醛缩合,得到四碳糖(见图 2.36b 和 c),这些然后能够异构化,并且被逆醛缩合反应分裂为两个乙醇醛(见图 2.36d),这样反应循环加速,五碳糖和六碳糖就由二碳糖、三碳糖、四碳糖片段得到了。

初始缩合的机制至今尚未明了,有人认为,甲醛阴离子的生成是个很慢的过程,这个阴离子然后与一个分子的甲醛缩合。

甲醛糖的反应,曾被许多人认为是地球上最初糖生成的来源。例如,核酸必要的原料戊糖能够通过这个反应生成。另外,纸层析的研究表明,所有的五糖都存在于甲醛糖中,虽然它们仅占混合物总量的 1%。已经分离到的,有 DL-木糖和 DL-阿拉伯糖的对甲苯磺酰基腙的结晶。在甲醛糖中,己糖存在的比例最大。已经分离到结晶的 DL-阿拉伯-己糖脎和 DL-木-己糖脎,总量达到 20%,它们分别是由

DL-果糖和 DL-山梨糖得到的。

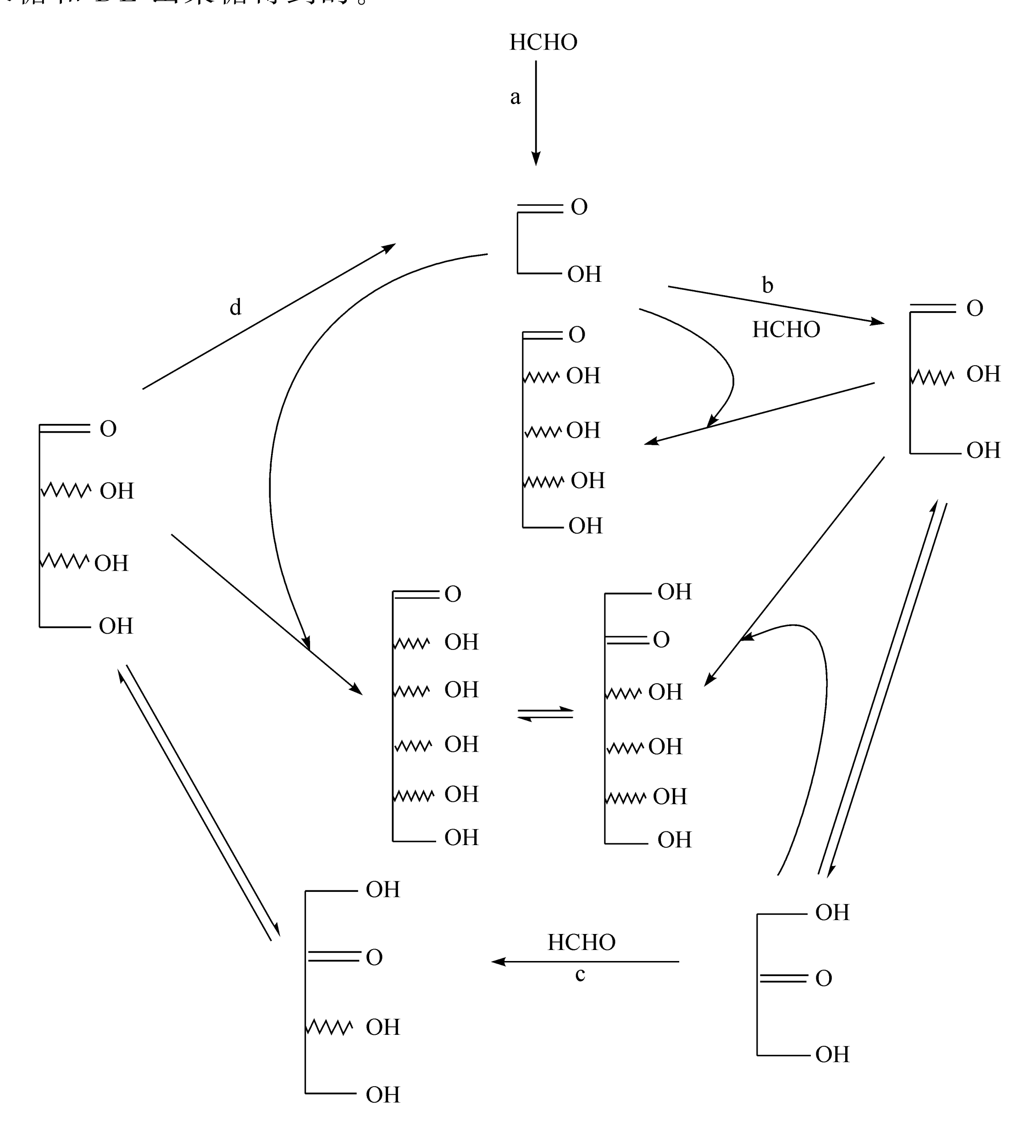


图 2.36　甲醛糖反应

2.1.9　与酸的反应

游离糖在在酸性溶液中,能经历羟基羰基化合物应有的变化。但它们在酸性条件下的稳定性,显然比在碱性中大的多。例如,葡萄糖在多糖水解的条件下(无机酸 2mol/L,100℃),仅有少量的降解。

2.1.9.1　可逆性和缩水糖的生成

当 D-葡萄糖(1%)在稀硫酸溶液中(约 0.15mol/L)加热时,能分离到 0.1%的异麦芽糖[α-(1→6)-连接的葡萄双糖],还得到少量的其他双糖。这个异麦芽糖是来自于一个分子的葡萄糖的一级羟基,攻击另一个葡萄糖分子的异头碳。这个反

应可与葡萄糖的甲醇解相比。其他的双糖来自于立体位阻大的二级羟基攻击另一个分子的异头碳。几乎所有的游离糖都能发生这种缩合，在某种程度上这种缩合也总是与糖苷和多糖的水解伴随，这称为可逆性。这在多糖分析中会造成一些问题，因为由水解液中往往能分离到双糖，它们是由可逆反应形成的，并不是原来多糖组成的基本单元。要减少这种麻烦，可以在稀溶液中进行水解，这样分子间的反应就大大减少了。

另外，在适合的条件下，能发生分子内的羟基攻击异头碳的反应，结果就产生了缩水内醚糖，这个反应特别能在己糖的一级羟基上发生，得到 1,6-缩水内醚糖。虽然对最常见的葡萄糖和半乳糖，只能得到很少量的缩水内醚，但是对艾杜糖就完全不同，因为在酸溶液的平衡中，1,6-缩水内醚糖是主要的。

2.1.9.2　在钼酸中的叉向异构化

在温和的碱性条件下，醛糖能够异构化为酮糖，这是众所周知的反应，它是通过一系列的烯醇化和质子的迁移而实现的。最近发现，醛糖异构化，也能在钼酸盐存在的弱酸性条件下进行，且此异构化与酮糖无关[220]。例如，D-甘露糖在 pH 为 4.5 的钼酸水溶液中，在 90℃给出一个葡萄糖/甘露糖为 2.5∶1 的混合物。用 ^{13}C-NMR 分析 1-位用 ^{13}C 标记的甘露糖达到平衡的溶液的产物，结果表明，^{13}C 的标记仅仅存在于甘露糖的 C-1 和葡萄糖的 C-2，说明这个叉向异构化不是由质子迁移造成的，而是由碳骨架的重排形成的。这种转化的机制，有可能是先在钼酸与羰基和糖的 C-2、C-3 之间形成络合物，它引发了键的重组，如 **2.362** 与 **2.363** 的互变，在碳骨架中发生 1,2-迁移，即 C-3 由 C-2 迁移。通过立体专一性的进攻 C-1 醛基，形成一个新的键，但整个分子的立体化学得以维持，这个方法能够用于在甘露糖的 C-2 引入碳的同位素（见图 2.37，^{13}C 标记葡萄糖的 C-1，用 * 表示），同时也可通过碱催化的叉向异构化，在葡萄糖的 C-2（或果糖）引入碳的同位素。

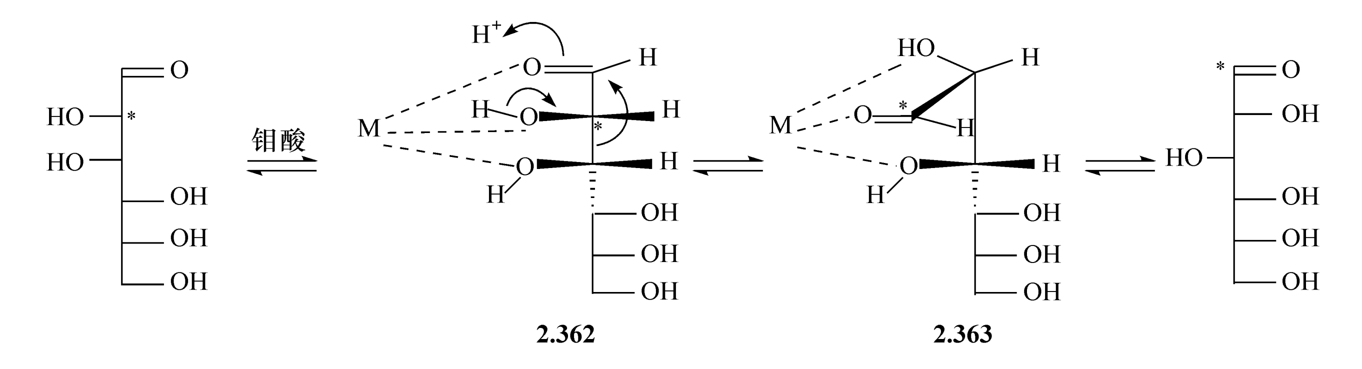


图 2.37　在钼酸中的叉向异构化

2.1.9.3　非糖产物的生成

当用浓的无机酸处理糖时，所发生的另一个反应是呋喃衍生物的生成，一般而

言,酮糖比醛糖的反应要容易。图 2.38 描述了对己糖的可能的机制,同位素标记的研究也表明,产物中醛基的 C 是来自于糖的 C-1[216]。

图 2.38　非糖产物的生成

当加热六糖的酸溶液时,发生了进一步的反应,引起了通过呋喃醛衍生物 **2.364** 的重排,得到甲酸和乙酰基丙酸 **2.365**。

很多用于糖检测的比色法都是基于反应中产生强的生色物质,而酸降解糖的产物就能与多环芳烃形成很深的颜色[221],有些反应还能用于区别所用的糖。在实验上已经发现一些专一性,但对结构与生色之间的关系还知之不多。Molisch 试验(见表 2.2)可用于任何一个糖,其他的这类反应,如蒽试验用以检测戊糖,间苯二酚试验用以区别酮糖和醛糖等。所有这些检测,都需要几毫克的糖的水溶液,如今这些方法已经被更灵敏、方便的薄板层析(TLC)、高效液相色谱(HPLC)、气相色谱(GC)所代替。

表 2.2

试验	试剂	糖	现象
Molisch	α-萘酚+浓硫酸	戊糖、己糖、多糖	在水/硫酸的界面呈紫色
Anthrone	蒽+浓硫酸	己糖	稳定的蓝颜色
		戊糖	不稳定的蓝颜色转到红色
Tollens	间苯三酚+浓盐酸	戊糖	红紫色
Seliwanoff	间苯二酚+1 mol/L 盐酸	酮糖	很快生成红色
	间苯二酚+1 mol/L 盐酸	醛糖	红色缓慢生成

2.2 糖酯的反应

2.2.1 糖的羧酸酯

在酸性介质中,全乙酰化的吡喃糖和呋喃糖能经历端基酰氧基的亲核取代,因此,能得到糖基的衍生物,这些取代的化学专一性很强,即只有糖的异头碳发生取代,而糖环上其他碳上的酰氧基维持不变。

通常,端基酯的取代是在 C-2 有一个酯基存在的情况下进行的,它能进行邻基参与,得到 1,2-酰氧基离子,加速取代反应得到 1,2-反式的糖苷键。当只有 1,2-位的 C 为酯基,其他 C 上的羟基都是用非酯基保护时,仍有邻基参与作用,取代反应还是得到 1,2-反式的糖苷键。端基酯通常由全保护的糖苷酰解得到。

2.2.1.1 端基异构化和进一步的异构化

(1) 简单的端基异构化

当糖基的乙酰基酯溶解在乙酸酐/乙酸的混合物中,在酸性催化剂如硫酸、高氯酸、氯化锌、氯化锡($SnCl_4$)或三氯化乙酸锡($SnOAcCl_3$)存在下,就发生端基异构化[1,215]。例如,α-D-葡萄吡喃糖五乙酰基酯(**2.366**)或 β-D-葡萄吡喃糖五乙酰基酯(**2.368**)在酸性催化剂存在下,达到平衡时,含 α-异构体 84%,含 β-异构体 16%。与游离糖(36% α-)和糖的甲基苷(66% α-)相比,α-异构体在平衡中的比例都高,这可能是由于异头碳的乙酰基具有更强的电负性。在端基异构化时,C-1 的乙酰氧基与溶剂的交换速度,用^{14}C标记的乙酰氧基测量,结果显示:α-异构体的交换速度与其异构化的速度相同,即每一次交换都伴随着构型的转化,得到 β-的产物,产物的 C-1 乙酰氧基都来自溶剂,而 β-异构体的交换速度比它异构化的速度快 15 倍,因此,大部分的交换都维持了 β-构型,接着变为乙酰氧基阳离子 **2.367**。

AcOH, H^+

2.366 **2.367** **2.368**

热力学不稳定的单糖的全酰基酯,通常是在异头碳有平伏键取代的 β-酰基酯,可以通过动力学控制的方法很容易的得到。端基异构化能提供一个制备热力

学更稳定的异构体的方法。例如,全乙酰化的葡萄糖、甘露糖、半乳糖及木糖的 α-酯,就是通过在乙酸酐–乙酸的混合物中处理它的 β-异构体,进行端基异构化而得到的。相反的异构化也能发生,如 D-核糖的五乙酰基酯,其 α-酯没有 β-酯稳定,因此,可以用端基异构化的方法由核糖的 α-的异构体制备 β-的异构体,而对阿拉伯糖,其 α-的异构体与 β-的异构体的稳定性差别甚小,因此在平衡时,两种异构体几乎等量。

（2）复杂的分子内的过程

用五氯化锑处理全乙酰化的醛糖,发生了重排,乙酰氧基的离子中间体断裂,一个或多个碳的构型发生转换[222]。例如,全乙酰化的 β-D-葡萄吡喃糖(**2.368**)在二氯甲烷中用五氯化锑处理时,经过 **2.369**、**2.370** 等中间物,得到 D-艾杜吡喃糖的盐 **2.371**,它能由溶液中结晶,产率 60%。这就提供了一个很巧妙的方法,由全乙酰化的 β-D-葡萄吡喃糖制备很难得到的 D-艾杜糖的五乙酰基酯(**2.371**),由于 **2.371** 能由溶液中沉淀,这成为了反应的推动力。α-葡萄糖–、α-甘露糖–、α-阿卓糖的乙酰氧基的离子中间体都有这个反应,因此这个构型转换能够在所有的二级碳原子上发生(见图 2.39)。半乳糖也有类似物反应,不过只在 C-1—C-2 和 C-2—

图 2.39　全乙酰化的醛糖的重排

C-3 生成五元环的顺式乙酰氧基离子,由所得到的 α-半乳糖及 α-塔罗糖的盐的混合物,制备了全乙酰化的 α-D-塔罗吡喃糖(见图 2.39 下方)。

在对酸敏感的化合物进行乙酰解时,同样能产生乙酰氧基的离子。例如,1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-D-阿罗糖(**2.372**)的乙酰解,能得到 D-阿卓糖 **2.374**[223]。这个反应由 2,3-顺式二乙酸酯形成的 2,3-乙酰氧基离子引发,在乙酰解条件下重排,中间体为 1,2-β-D-阿卓糖的离子 **2.373**,然后得到 D-阿卓糖,如图 2.40 所示。

图 2.40 对酸敏感的化合物的乙酰解

2.2.1.2 糖基卤代物的生成

(1) 用卤化氢处理糖基的酯

当在乙酸溶液中,用氯化氢、溴化氢或液态的氟化氢,处理全乙酰化或全苯甲酰化的糖时,得到 C-1 卤代的糖,这是制备卤代糖的一个非常重要和常用的方法[224]。用碘化氢也能发生类似的取代,但糖基碘在此条件下能发生副反应,使得制备的产率低,因此对糖基碘不是个好的合成方法(最好的制备糖基碘化物的方法见 2.3.3 节)。在研究中发现,无论以 α-还是 β-的糖酯为初始物,用此方法都能高产率的获得 α-糖基溴和 α-糖基氯。例如,由全乙酰化的 α-或 β-D-葡萄吡喃糖,得到 85%结晶的 2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-α-D-葡萄吡喃糖溴(**2.375**)。但是,也有报告说,用溴化氢在二氯甲烷中,处理 2-*O*-苄基-1,3,4,6-四-*O*-对硝基苯甲酰基-α-D-葡萄吡喃糖,主要得到 β-D-葡萄吡喃糖的溴代物,这是个例外,由这类反应中分离出热力学不稳定的 β-端基异构体是少见的,表明在此特殊的反应条件下,端基异构体的平衡没有发生。

实际上,在制备全乙酰化的糖溴代物时,用了更简化的方法,即糖的乙酰化和

溴代在同一个反应器中进行。首先在高氯酸的催化下,用乙酸酐使糖乙酰化,接着向反应中加红磷,再加溴,加水,使在反应中"原地"产生溴化氢,与生成的全乙酰化的糖反应,得到所需的乙酰化糖的溴代物。葡萄糖、半乳糖、甘露糖的乙酰溴代物 **2.375**、**2.376** 和 **2.377** 都可以用这个方法高产率的得到,而且可以用 100g 的糖在实验室方便地制备[225]。

Ac_2O, $HClO_4$; 红磷, Br_2, H_2O

2.375　**2.376**　**2.377**

(2) 用氯化铝处理全酰化的糖的酯

制备热力学不稳定的 β-氯代物要用特殊的方法,其中一个有效的方法是用三氯化铝在三氯甲烷中处理全乙酰化的糖酯。例如,由全乙酰化的 β-D-葡萄糖酯 **2.368**,能得到 2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-β-D-葡萄吡喃糖氯(**2.378**),产率很高[226],很显然,所用的试剂没有催化端基异构化。

$AlCl_3$, $CHCl_3$　HBr HOAc　PCl_5 CCl_4 回流

2.378　**2.368**　**2.375**　**2.379**

(3) 用五氯化磷处理全酰化的糖的酯

当用五氯化磷处理全乙酰化的 β-D-葡萄糖酯 **2.368** 时,不仅是取代 C-1 的复杂的反应发生了,且 C-2 的乙酰氧基被三氯化,得到了一个有用的 β-D-葡萄糖氯

的衍生物 **2.379**[224]。只有 β-D-葡萄糖酯 **2.368** 能得到 **2.379**,此时 C-2 的乙酰氧基容易被氯化,表明经历了一个乙酰氧基阳离子中间物的过程[227]。这到底是怎样发生的还不完全清楚,但是用一个亲电的机制解释似乎更适合,就像酮的 α-碳氯化,图 2.41 描述了一个可能的、由 1,2-乙酰氧基阳离子 **2.380** 开始的反应机制。

图 2.41 用五氯化磷处理全酰化的糖的可能反应机制

2.2.1.3 从糖酯生成 O、S、C、N 糖苷的反应

(1) *O*-糖苷

一个最常用的制备吡喃糖和呋喃糖芳基苷的方法是由全乙酰化的糖酯,通过取代 C-1 的乙酰氧基而得到的。反应通常在酸催化下,在加热的二甲苯或三氯甲烷溶液中,或者在熔融的状态下进行。全乙酰化的糖酯与苯酚反应[228],产物的端基异构体的组成依赖于反应条件,常常是为了得到一个纯的异构体,在比较低的产率下结束反应,而不是高产率的得到一个两种异构体的混合物。例如,全乙酰化的 α-D-葡萄糖酯(**2.366**),在氯化锌存在下,与苯酚加热,主要得到热力学稳定的产物 2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-α-D-葡萄吡喃糖苯基苷(**2.381**),而 β-D-的异构体 **2.382** 是在对甲苯磺酸催化下得到的主要产品[229]。

过于激烈的条件并不适合 *O*-的糖烷基苷的形成。为了使反应能在较低的温度下进行,常常是用更有效的 Lewis 酸催化,来活化 C-1 的酯基,此时反应的立体选择性比较高。可以用三甲基硅三氟甲磺酸酯(TMSOTf)[7]活化糖的全对硝基苯甲酸酯,用四氯化锡[230]或三苯甲基高氯酸[4]活化糖的全乙酰基酯。例如,全酰化的核呋喃糖酯 **2.383**,在四氯化锡存在下,在 CH_2Cl_2 中用环己醇处理,在 25℃下能

得到 β-糖的环己基苷 **2.384**(见图 2.42a),这是由于 2-位酯基的参与作用。但是当使三-*O*-苄基-β-D-核糖乙酸酯 **2.385** 与环己醇在 0℃下、在含有三苯甲基高氯酸的乙醚中反应时,主要发生 α-糖基化反应,得到 α-呋喃糖苷 **2.386** 与少量的 β-呋喃糖苷 **2.387**(见图 2.42b)。但是如果在反应中不加除酸剂,如高氯酸锂和分子筛,酸催化的 α-呋喃糖苷异构化为更稳定的 β-呋喃糖苷,从而只得到 β-呋喃糖 **2.387**(见图 2.42c)。在苄基化的核糖酯 **2.385** 与硅化的醇在二氯甲烷中、−23℃、复合的 Lewis 酸 $SnCl_3SnCl(OTf)_2$ 且用等摩尔的高氯酸锂时,能得到较好的 α-的立体选择性[231,232]。胆甾醇的三甲基硅醚按此方法处理时,得到 α-核糖胆甾醇的苷 **2.388** 与 β-核糖胆甾醇的苷 **2.389** 的混合物,比例为 9∶1(见图 2.42d)。这么高的立体选择性,可能是由于位阻大的高氯酸离子位于空间阻碍小的核呋喃糖阳离子中间体的 β-一方,而硅的烷氧基就只能从 α-一方攻击了。

图 2.42　呋喃糖苷的生成

Mukaiyama 发现,用 $SnCl_3ClO_4$ 及 $GaCl_2ClO_4$ 为催化剂,能有效的进行 1,2-顺式的糖基化[233]。例如,2,3,4,6-四-*O*-苄基-α-/β-D-葡萄吡喃糖基乙酸酯,在室温下、甲苯中、在氯酸银和四氯化锡催化下,与 2,3,6-三-*O*-苄基-4-*O*-三甲基硅-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷反应,得到 85%产率的(1→4)-连接的双糖,其 α-与 β-异构体的比例为 9∶1。

对于 C-1 的酯基,能够用比较温和的条件使它变为糖基化的试剂。例如,对糖基化的 2-吡啶羧酸酯 **2.390**,由于它们的 N 及羰基的 O 在合适的位置,能与 Lewis 酸配合,成为好的离去基团,如 **2.391**。很多的醇,包括部分保护的糖已经用这个方法被糖基化,用 **2.390** 的任何一个异构体,用 Cu^{2+} 和 Sn^{2+} 作为温和的 Lewis 酸催化剂,其中三氟甲磺酸盐最有效[234],能顺利地进行反应。例如,2,3,4,6-四-*O*-苄基-β-D-葡萄吡喃糖基 2-吡啶羧酸酯 **2.390**,与 2,3,6-三-*O*-苄基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷在乙醚中反应,用三氟甲磺酸铜为活化剂,得到了高产率的 α-(1→4)-连接的双糖 **2.392**,而用三氟甲磺酸锡为活化剂,得到了高产率的 β-(1→4)-连接的双糖 **2.394**,类似的远程活化以加速 C-1 键的断裂见 2.1.1 节及 2.1.3 节。

有人曾报道用葡萄糖和半乳糖的五乙酰酯为糖基供体，用三氯化铁为活化剂，能够很简单地制备出糖苷和双糖[235]，这个方法当然很吸引人，遗憾的是，结果难于重复，起码在本书作者的实验室中没有重复出来。

（2）*S*-的糖苷

各种烷基和芳基的硫代糖苷，能由全酰化的吡喃糖与硫醇，在三氟化硼乙醚的存在下制备。例如，在三氟化硼乙醚的存在下，全乙酰化的葡萄吡喃糖酯 **2.368** 与乙硫醇反应，得到全乙酰化的 β-D-葡萄吡喃糖的乙硫醇苷 **2.395**[236]，当用氯化锌为催化剂时，反应进行得更快，但这个方法不是通用的[237]。用硫代乙酸代替乙硫醇，得到相应的全乙酰化的 β-D-葡萄吡喃糖的硫代乙酸酯，如下反应式所示

2.368 —EtSH, BF_3, $CHCl_3$ 或EtSH, $ZnCl_2$→ [intermediate] → 2.395

2.368 —$EtOOCCH_2SH$, BF_3, $CHCl_3$→ SCH_2COOEt glycoside

（3）*C*-的糖苷

用烯丙基三烷基硅与适当保护的糖基酯反应，能发生 C-1 酯基的亲核取代，在很温和的条件下，得到烯丙基的 *C*-糖苷[238]。在反应中，其他羟基的比较好的保护基是醚基和缩醛基。比如，由糖基的酯 **2.396** 得到 *C*-糖苷 **2.397** 和 **2.398**，α-异构体为主，如果用吡喃糖的对硝基苯甲酸酯的 **2.399**，反应还能够改进，专一性的得到了 88%的 α-产物，用吡喃糖或呋喃糖的苯甲酸酯，在相似的条件下，也能给出烯丙基的 *C*-糖苷，产率较高，但立体选择性低，且难以预测。

2.396 —CH_2=$CHCH_2SiMe$, BF_3, MeCN→ **2.397** (84%) + **2.398** (4%)

2.399 —CH_2=$CHCH_2SiMe$, BF_3, MeCN→ **2.397** (88%)

（4） *N*-的糖苷

全三甲基乙酰化的 β-D-半乳吡喃糖三甲基乙酰酯 **2.400**，在四氯化锡存在下，与三甲基硅叠氮化合物反应，C-1 的酯基即被取代得到 **2.401**[153,154]，将产物 **2.401** 氢化，转化为糖基氨 **2.402**，它作为手性模板，在立体选择性的合成 α-氨基酸中很有价值[239]。

用四氯化锡、三甲基硅三氟甲磺酸酯（TMSOTf）、三甲基硅高氯酸等 Lewis 酸为催化剂，进行全乙酰化的呋喃糖酯的 C-1 取代，是在核苷合成中常用的反应之一。例如，用硅化物 **2.404** 与 1-*O*-乙酰基-2，3，5-三-*O*-苯甲酰基-β-D-核呋喃糖（**2.403**）及四氯化锡反应，得到了核苷的衍生物 **2.405**，脱掉硅保护后，得到产物[240]。

Me_3SiN_3, $SnCl_4$ / CH_2Cl_2；H_2, Pt

2.400 **2.401** **2.402**

$SnCl_4$, $ClCH_2CH_2Cl$ / $NaHCO_3$, H_2O

2.403 + **2.404** → **2.405**

2.2.2 1，2-原酸酯

糖的 1，2-原酸酯很容易通过 1，2-酰氧基阳离子的中间体生成，由于原酸酯中不含羰基，它们在碱性和中性的条件下都是稳定的。但是在酸性条件下，很容易水解，对它们的主要兴趣都集中于它们在糖基化中的应用。图 2.43 概括了质子酸和 Lewis 酸活化过程，描述了原酸酯 **2.406** 与一个醇（R^2OH），在一个质子供体如对甲苯磺酸的存在下进行的反应。1，2-反式的糖苷 **2.408** 通过此反应能高产率的得到，是由 R^2OH 由 C-1 背面攻击乙酰氧基的阳离子 **2.407**（沿 a 路线反应）。当此反应被用于双糖合成时，产率下降，因为有副反应发生，R^2OH 也能攻击阳离子 **2.407** 的酰基碳的阳离子，得到一个新的原酸酯，但是由于这个原酸酯最终能转化为所要的 β-糖苷，因此不是问题。但是还有另外一个问题，即当原酸酯 **2.406** 的 C-2 上的 O 原子被质子化时（沿 b 路线反应），导致生成乙酸 R^1 酯 **2.409** 和 2-羟基吡喃糖的

离子 **2.410**,后者能够被 R^2OH 捕捉,得到 2-羟基糖苷 **2.411**。此时生成的糖苷是个混合物,而且 2-位的乙酰基同时被脱除。

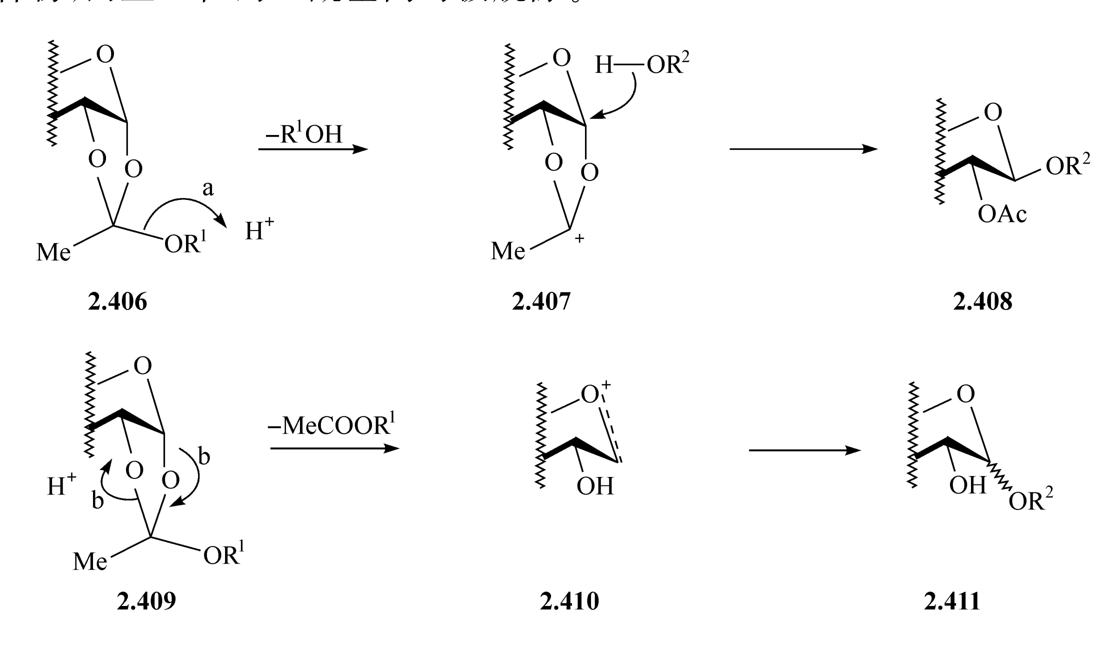


图 2.43　糖的 1,2-原酸酯的反应

2.2.2.1　糖-糖原酸酯的生成

由糖基供体和糖基受体生成的原酸酯,有时是反应的中间体。例如,以糖的三氯乙酰亚胺酯和糖的硫苷为糖基供体时,常常得到这类中间体,而在有些情况下,则是唯一的产物。例如,在本书作者的实验室中曾经以全乙酰化的葡萄糖的溴代物 **2.375** 为糖基供体,与一个双糖受体 **2.412** 在三氟甲磺酸银(AgOTf)的活化下偶联,定量的得到了在 6-位连接的三糖的原酸酯结晶[241],如下反应式所示

AgOTf,
2,4-二甲基吡啶,
CH_2Cl_2

2.375　2.412

进一步的研究发现,以全乙酰化的葡萄糖的溴代物 **2.375** 为糖基供体,与少保护的糖基受体偶联,在有机碱,如 2,4-二甲基吡啶存在下,以三氟甲磺酸银为活化剂,很容易得到高产率的糖的原酸酯,且连接的位置有很高的选择性[242]。对于葡萄糖的糖基受体,当 4,6-位为游离羟基如 **2.413** 时,生成的原酸酯 **2.414** 连在 6-位。当糖基受体的 2,3-位(**2.415**)或 3,4-位(**2.417**)为游离羟基时,生成的原酸酯

2.416 和 **2.418** 都选择性的连在 3-位。将糖基供体换为全乙酰化的半乳糖溴代物 **2.377**,用 4,6-位为游离羟基葡萄糖受体 **2.419**,生成原酸酯时的选择性与葡萄糖的相同,也得到 6-位连接的原酸酯 **2.420**。使 **2.377** 与 3,4-位为游离羟基葡萄糖受体 **2.421** 反应,得到 3-位连接的原酸酯 **2.422**。这些结果说明原酸酯生成时的选择性主要取决于糖基受体。同时也进行了以少保护的甘露糖为糖基受体的研究,当受体 4,6-位为游离羟基时如 **2.423**,生成的原酸酯 **2.424** 连在 6-位。当糖基受体 **2.425** 的 2,3,4-位为游离羟基时,生成的原酸酯 **2.426** 仍然连在 3-位。当糖基受体 **2.427** 的 3,4-位为游离羟基时,也得到 3-位连接的原酸酯 **2.428**。这说明甘露糖受体的 3-位和 6-位羟基在生成原酸酯时,活性更高[243](见图 2.44)。

图 2.44　糖-糖原酸酯生成的选择性

用全乙酰化的乳糖溴代物 **2.429** 为糖基供体，与 4,6-二羟基的单糖受体反应，

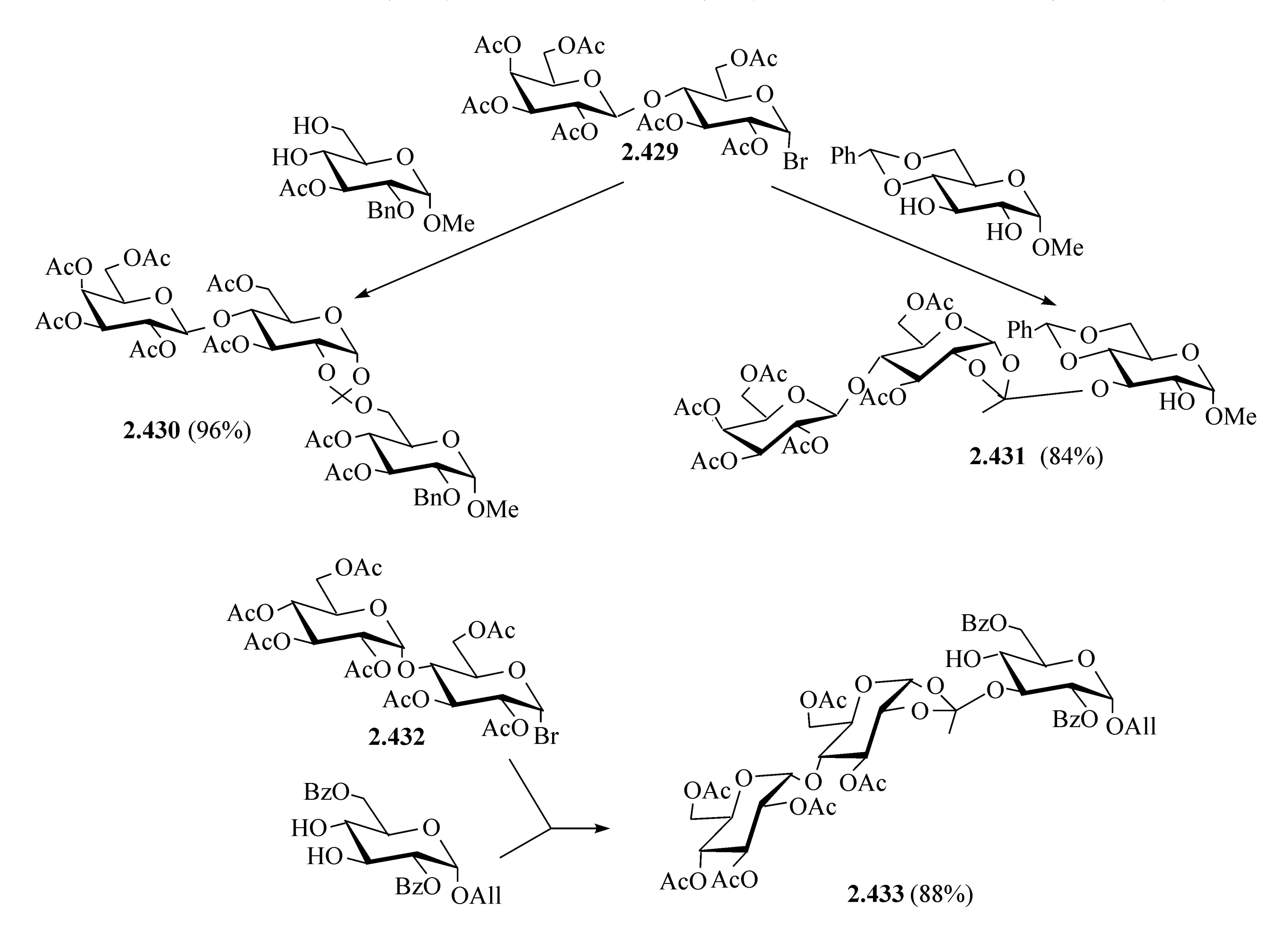


图 2.45　用双糖供体时糖-糖原酸酯生成的选择性

能选择性的得到6-位连接的糖原酸酯**2.430**。使**2.429**与2,3-二羟基的单糖受体反应,能选择性的得到3-位连接的糖原酸酯**2.431**。用全乙酰化的麦芽糖溴代物**2.432**为糖基供体,与3,4-二羟基的单糖受体反应,能选择性的得到3-位连接的糖原酸酯**2.433**。这些研究表明,以双糖溴代物为糖基供体,在生成原酸酯时,也显示出与单糖溴代物为糖基供体时的相同的选择性[244](见图2.45)。

2.2.2.2 糖-糖原酸酯的重排

糖与糖生成的原酸酯的重要应用在于它能转化为相应的寡糖,例如,在6-位连接的原酸酯**2.424**能转化为相应的(1→6)-连接的寡糖**2.434**,而在3-位连接的原酸酯**2.428**能够转化为(1→3)-连接的寡糖**2.437**。研究发现,这种转化或称为重排,能在催化量的三甲基三氟甲磺酸酯(TMSOTf)存在下,在二氯甲烷中完成这种重排,且重排也有很高的选择性,产率也很高。如将**2.428**酰化,得到**2.436**,重排后得到**2.437**;如先将**2.428**重排,得到**2.435**再酰化,也得到同一产物**2.437**[241,242],如图2.46所示。

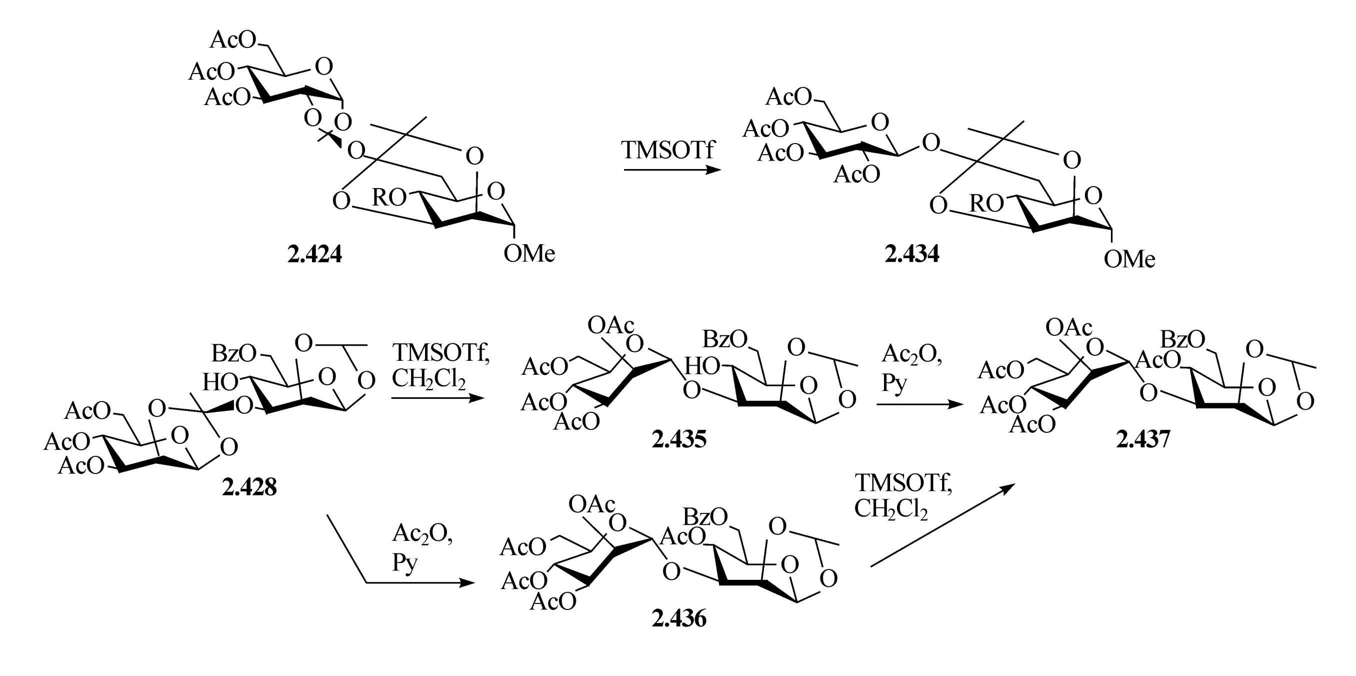


图2.46 糖-糖原酸酯的重排

由于重排反应大多给出1,2-反式连接的寡糖,且部分保护的糖的原酸酯重排后能选择性的得到(1→6)-或(1→3)-连接的寡糖,据此推测,大部分的糖原酸酯的重排,是经历类似分子内的反应,即在TMSOTf催化下,原酸酯键C—OR首先断裂,然后由供体糖的2位乙酰基的C^+、OTf^-、TMS^+及受体糖的O^-形成紧密的离子对**A**,当它们的位置达到类似六元环的状态**B**时,受体糖的O^-对供体C-1的背后进攻发生,得到1,2-反式连接的寡糖[245],图2.47表明了这样的机制。

在三甲基硅三氟甲磺酸酯(TMSOTf)催化下的寡糖原酸酯的重排也有例外,

有时会得到 1,2-顺式的寡糖。例如,由一个双糖和三糖组成的原酸酯 **2.438**,在重排时,只得到单一的 α-连接的五糖 **2.439**。

图 2.47　糖-糖原酸酯重排的可能机制

这类原酸酯在重排时,必定是 C-2 原来乙酰基上的氧与 C-1 之间形成的键先断裂(见Ⅴ),然后糖基受体的 R′O-由环的下方进攻 C-1(见Ⅵ),得到 α-连接(见Ⅶ)[246],如图 2.48 所示。

在糖原酸酯重排的研究中,还发现了很有意思的自缩合现象。例如,在重排原酸酯 3,4,6-三-*O*-苯甲酰基-1,2-*O*-烯丙基氧乙叉基-β-D-甘露吡喃糖时,主要产物不是重排的产物 2-*O*-乙酰基-3,4,6-三-*O*-苯甲酰基-α-D-甘露吡喃糖烯丙基苷,而是 1,2-α-连接的双糖。这不仅提供了一个制备(1→2)-α-连接的甘露双糖的方法,而且得到的甘露双糖的 2-位含有不同于其他基团的乙酰基,这就为进一步的化学修饰创造了条件[247],这对于一些含有 1→2-α-连接的甘露寡糖的天然产物的合成,就找到了一条捷径[248]。鼠李糖的 2,3,4,5-位与甘露糖的构型相同,因此也能

由鼠李糖的原酸酯自缩合为 1→2-α-连接的鼠李糖双糖,图 2.49 描述了鼠李糖原酸酯自缩合的机制。

R=乙酰基或苯甲酰基
R'=糖基受体残基

图 2.48 非正常的糖-糖原酸酯重排的可能机制

图 2.49 鼠李糖原酸酯自缩合的机制

在图 2.49 所描述的机制中,途径 1 是正常的重排,由 **2.440** 中的原酸酯的 C-OMe 键断裂开始,经过酰氧基的阳离子中间物 **2.441**,最后得到单糖的甲基苷

2.442。途径 2 则不同，是从 C-2—O—C(原酸酯的 C)的断裂开始，首先得到 C-2—O—TMS 的中间物，它失掉一个分子的乙酸甲基酯，得到 2-位 TMS 取代的甲基苷 **2.443**，此甲基苷与阳离子的中间体 **2.441** 反应，即得到了 1→2-α-连接的双糖 **2.444**，同时释放出 TMSOTf。这种糖原酸酯自缩合的反应，对葡萄糖和半乳糖的类似物，还未发现。

在进行甘露糖原酸酯的自缩合反应时，发现当用很少量活化剂三甲基硅三氟甲磺酸酯，使反应速度减慢时，还能分离到 2-位连接的双糖的原酸酯，将此原酸酯再在活化剂三甲基硅三氟甲磺酸酯的作用下重排，能得到(1→2)-连接的双糖，推测其机制如图 2.50 所示。

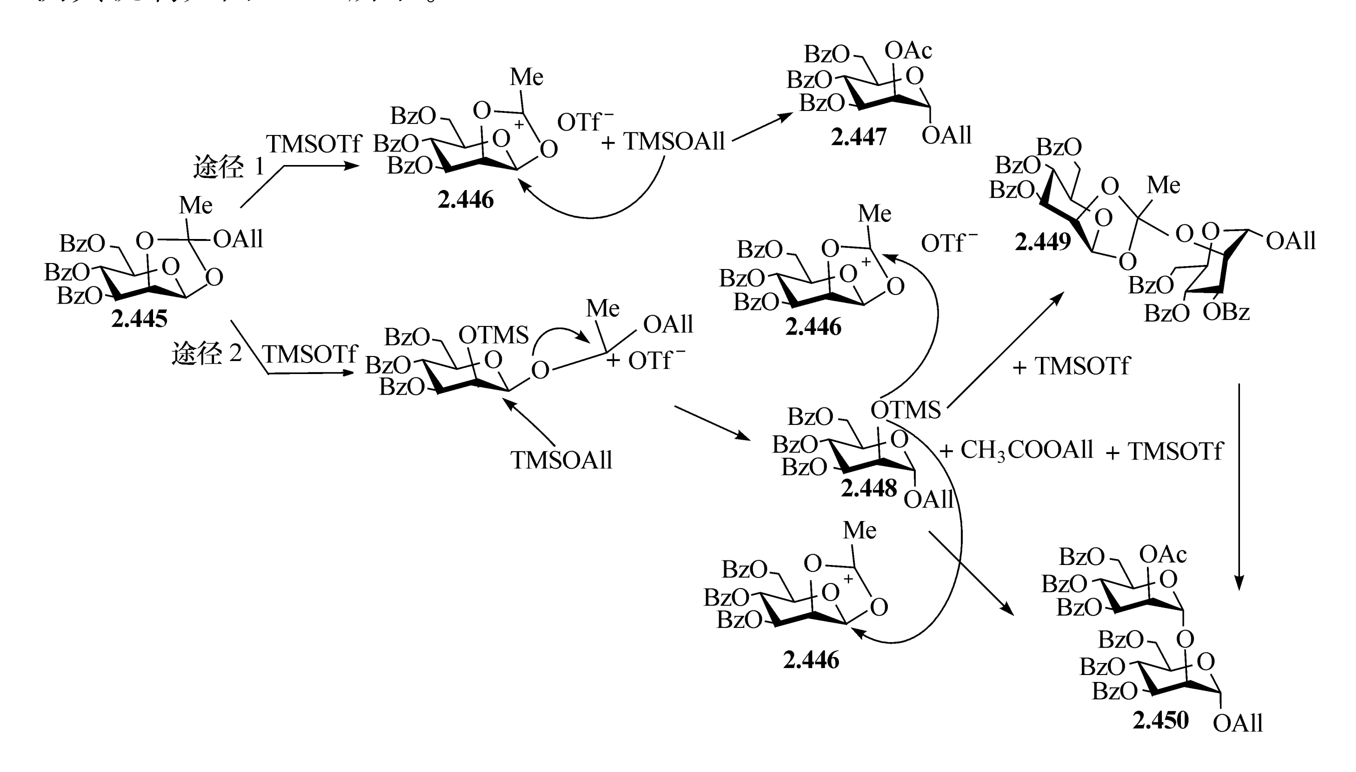


图 2.50　甘露糖的烯丙醇原酸酯的自缩合反应

在甘露糖的烯丙醇原酸酯 **2.445** 的自缩合反应中(即图中的途径 2)，2-OTMS 的烯丙醇苷 **2.448** 能够攻击阳离子中间体 **2.446** 的 C-1 和原来羰基碳的两个位置，前者就给出双糖 **2.450**，而后者则给出双糖的原酸酯 **2.449**，延长反应时间或者补加三甲基硅三氟甲磺酸酯，双糖的原酸酯 **2.449** 即转化为双糖 **2.450**[249]。

2.2.2.3　糖的氰基乙叉基化合物

对糖原酸酯反应的一个显著改进是用氰基或硫代乙叉基的类似物 **2.451** 作为糖基化试剂，三苯甲基高氯酸作为催化剂以及三苯甲基醚 **2.453** 作为糖基受体，这就导致氰基或硫基先被三苯甲基阳离子断裂，得到中间体 **2.452**，双糖 **2.454** 的生成按图 2.51 的路线进行。这个方法的另一个优点是，只需要催化量的三苯甲基高

氯酸,因为它能在反应的过程中再生[6]。

图 2.51 氰基乙叉基糖原酸酯的偶联反应

用氰基乙叉基的原酸酯作为糖基化试剂能高效率的合成(1→6)-连接的寡糖,立体选择性也高,基本上都得到 1,2-反式的产物,但是在与 3-或 4-位为羟基的糖基受体如 **2.455** 和 **2.459** 偶联时,立体选择性差强人意,得到 α-和 β-连接的混合双糖,要想改进选择性,需要特殊的条件,如在压力下反应,或用其他的催化剂如 $TrBF_4$[250,251]。

氰基乙叉基糖能方便地由乙酰化溴代糖合成。在溴离子如四丁基溴化铵存在下,α-溴代物 **2.375** 能转化为 β-溴代物 **2.461**,接着生成酰氧阳离子 **2.380**,然后与氰离子反应,得到乙叉基氰化物 **2.451**,它是内(*endo*)和外(*exo*)立体异构体的混合物,两种异构体具有近似的活性,因此无需分离,可以进行反应。但是单个异构

体的谱图更清楚、易辨别，因此在实用时，可用色谱法或结晶法将它们分离，用于寡糖或多糖的合成。

2.375　**2.461**　**2.380**　**2.451**

将乙叉基氰基及三苯甲基放在同一分子中，就能发生缩聚反应，例如，由 6-位三苯甲基化的葡萄糖的乙叉基氰化物 **2.462**，半乳糖的乙叉基氰化物 **2.465** 以及甘露糖的乙叉基氰化物 **2.468**，能分别得到乙酰化的均聚物 β-(1→6)-连接的葡萄多糖 **2.463**[252]，乙酰化的均聚物 β-(1→6)-连接的半乳多糖 **2.466**[253] 以及乙酰化的均聚物 α-(1→6)-连接的甘露多糖 **2.469**[254]，脱掉乙酰基后，即得到各自的游离的多糖，聚合度在 10～20，因此用这个方法合成的仍然是寡糖，且产物是聚合度不均一的混合物。

2.462　**2.463**　**2.464**

2.465　**2.466**　**2.467**

2.468　**2.469**　**2.470**

采用这个方法的一个优越性是能合成杂聚寡糖的缩聚物。例如，由含有乙叉

基氰基及三苯甲基 β-(1→3)-连接的葡萄糖、鼠李糖组成的双糖 **2.471**,能合成这个双糖的多聚物 **2.472**[255]。

2.471 **2.472**

一些更复杂的寡糖的缩聚物也能用这个方法合成[256],但是由于合成供体时要用剧毒的氰化物,且得到的缩聚物分子量不太高、分子量又分散不一,且二级羟基的受体在偶联时,还容易得到 α-、β-的混合物,由于这些局限性,导致这个方法的应用有限。

2.2.3 糖基亚胺酯

2.2.3.1 三氯乙酰基亚胺酯的制备

糖基亚胺酯特别是糖基三氯乙酰基亚胺酯(**2.476** 和 **2.477**),最初是被 Sinay 发现,后来被 Schmidt 改进,成为一种非常有用的糖基化试剂。在很温和的条件下活性很高,比一般的糖酯要好得多,对糖基三氯乙酰基亚胺酯研究的很多,因为它们便于制备,两个端基异构体都能够得到,而且它们的稳定性也比相应的糖基溴代物好[4,5]。例如,在碳酸钾存在下,在二氯甲烷中用三氯乙腈处理四-*O*-苄基-葡萄吡喃糖 **2.473**,给出 β-亚胺酯 **2.476** 作为主产物(见图 2.52),而在碳酸钾存在下长时间反应,或用强碱氢化钠处理,或用有机碱 DBU 时,α-异构体 **2.477** 是唯一的产物。这个选择性是由于 β-阴离子 **2.474** 与三氯乙腈的反应比 α-阴离子 **2.475** 的

碱 碱 K_2CO_3, Cl_3CCN, CH_2Cl_2 TMSOTf, Et_2O NaH, Cl_3CCN, CH_2Cl_2 BF_3, Et_2O, CH_2Cl_2, –40℃

2.473 **2.474** **2.475** **2.476** **2.477** **2.478** **2.479**

图 2.52 糖基三氯乙酰基亚胺酯的制备

快，而 β-亚胺酯 **2.476** 在碳酸钾存在下有足够的稳定性，并能够被分离出来。但是用氢化钠或 DBU 时，端基异构化发生了，得到热力学上更稳定的 α-烷氧基 **2.475**，接着就得到了 α-异构体 **2.477**。α-、β-的异构体都能进行偶联反应，而 β-的异构体 **2.476** 活性更大。发生偶联时，如果用动力学控制的条件，1-位的构型发生翻转，能得到 1,2-反式的苷键。

2.2.3.2　糖基三氯乙酰基亚胺酯的反应

在温和的条件下，糖基三氯乙酰基亚胺酯能进行亲核的取代反应，得到所需要的构型的产物。如果在 C-2 没有邻基参与的基团，在低温下、用三氟化硼乙醚为催化剂，得到 C-1 构型翻转的产物，而在强的催化剂如三甲基硅三氟甲磺酸酯（TMSOTf）的存在下，得到热力学上稳定的产物，这样，1,2-顺式的葡萄糖和半乳糖的糖苷键能够形成，而带有 C-2 邻基参与基团的糖基三氯乙酰基亚胺酯，一般都给出 1,2-反式的产物。

（1）与 *O*-亲核试剂的反应

当用醇处理时，糖基三氯乙酰基亚胺酯很容易产生 *O*-糖苷，得到双糖。例如，用亚胺酯 **2.477**，在含有三氟化硼乙醚的二氯甲烷中，处理 2,3,6-三-*O*-苄基-α-D-葡萄糖甲基苷，得到 β-(1→4)-连接的双糖 **2.479**，而在含有 TMSOTf 的乙醚中，处理同样的糖基受体和 β-亚胺酯 **2.476**，得到 α-(1→4)-连接的双糖 **2.478**，两个反应的产率都很好，而且 C-1 构型都发生了翻转（见图 2.52）。但是用 α-亚胺酯 **2.477** 和 2,3,6-三-*O*-苄基-α-D-葡萄糖反应，对甲苯磺酸为催化剂，给出热力学稳定的 α-(1→4)-连接的双糖 **2.478**。在某些情况下，加料次序影响产率，例如，先使受体与催化剂混合，再加供体，能提高产率，这称为反过来的 Schmidt 反应（inverse Schmidt reaction）。在受体羟基的空间位阻大时，常用这个方法[257]。

糖基三氯乙酰基亚胺酯的方法在寡糖合成中是非常宝贵的，因为 2-叠氮-2-脱氧的糖的衍生物，在用三氟化硼乙醚催化时，在反应中发生 C-1 的构型转换，而另一方面，全酰化的 2-邻苯二甲酰基糖的三氯乙酰基亚胺酯，像预期的一样，能在 2-位酯基的邻基参与下，得到 1,2-反式的双糖，因此，用这些中间体能够合成自然界有非常重要作用的，而又分布广泛的寡糖。

在氯醛存在下，糖基三氯乙酰基亚胺酯能在不用活化剂的情况下，与羟基化合物反应，专一性的生成 β-(1→6)-连接的双糖 **2.483**[258]（见图 2.53）。在这个反应的初始阶段，可能是 2,3,4-三-*O*-苄基-α-D-葡萄糖甲基苷 **2.480** 的 6-羟基反着攻击氯醛，生成了半缩醛 **2.481**，它然后转移烷氧基到 C-1，并向离去的亚胺酯上提供一个质子，如图 2.53 所示。

与另外一些糖基化试剂相比较，糖基三氯乙酰基亚胺酯在 C-2 有非邻基参与的情况下，在乙腈中反应，能给出 β-糖苷键，说明存在一个 α-乙腈的中间体

图 2.53　氯醛存在下糖基三氯乙酰基亚胺酯的反应

2.484[19]（见图 2.54）。

羧酸以及磷酸的单酯、二酯与糖基三氯乙酰基亚胺酯反应，都得到相应的糖基酯[4,5]，反应伴随着构型转换，无需附加的酸催化剂。例如，由 **2.477** 生成 β-葡萄糖基磷酸二苄基酯（**2.485**，见图 2.54），当磷酸的二苄基酯含有微量的附加酸时，反应的立体选择性也随之消失。

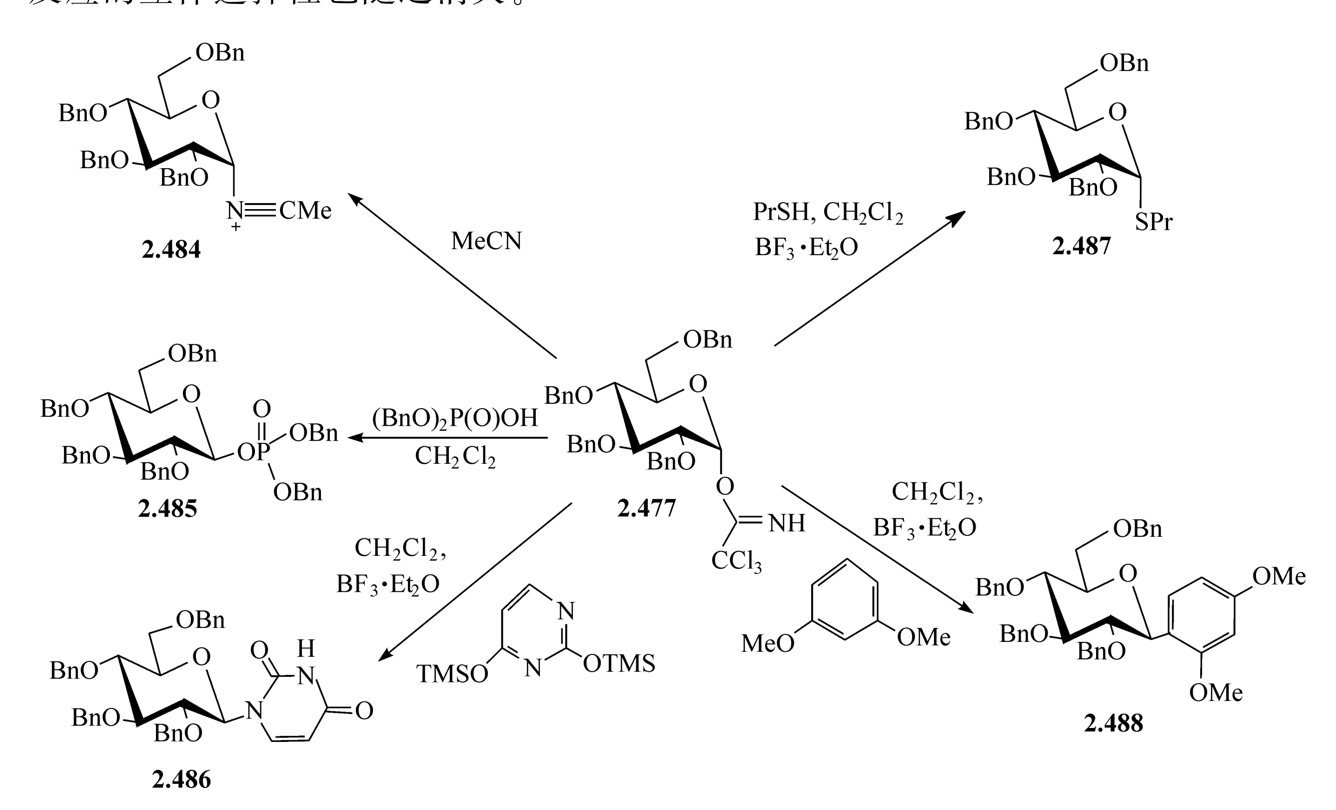


图 2.54　糖基三氯乙酰基亚胺酯的反应

（2）与 N、C、S 亲核试剂的反应

带有亲核的 N 的化合物与糖基三氯乙酰基亚胺酯反应，通常是用三氟化硼乙

醚为催化剂，得到 C-1 构型翻转的 N 的糖苷，例如，由核苷 **2.486** 的制备可以看出（见图 2.54）。

C-糖苷可以通过用糖基三氯乙酰基亚胺酯为糖基供体，与活化的芳烃反应得到。这就像是 Friedel-Crafts 类型的反应。例如，如图 2.54 所示，三氟化硼乙醚存在时，用 1,3-二甲氧基苯处理 α-亚胺酯 **2.477**，糖基化发生在苯基的活泼的 4-位。与预期的一致，得到产品 β-C-的糖苷 **2.488**。

当硫醇在常用的催化剂存在下，与糖的亚胺酯反应时，得到 S 的糖苷，令人惊奇的是，由 α-亚胺酯 **2.477** 得到的是 α-的硫代糖苷 **2.487**，C-1 的构型没有变化，可能是发生了端基的异构化。

2.2.3.3　糖的三氟乙酰亚胺酯

糖的三氟乙酰亚胺酯能由 1-位为游离羟基的糖与三氟乙酰苯基亚胺氯反应制备[259]，而三氟乙酰苯基亚胺氯能通过三氟乙酸与一级氨在 PPh_3-Et_3N-CCl_4 体系中方便地制备[260]。

糖的三氟乙酰亚胺酯作为糖基供体既有相当的稳定性，在 4 ℃可以储存几周；同时有较好的活性，在 TMSOTf（5%）的活化下，能在二氯甲烷中与糖基受体偶联，得到较高的产率[261]。

2.2.4　其他的糖酯

对另外的制备 C-1 好的离去基团的方法也进行了尝试。首先想到的是 1-*O*-对甲苯磺酸基的衍生物。虽然对它进行了研究，但发现糖基磺酸酯的稳定性差，在完成标准的磺酰化后，产品的分离很困难，因此用对甲苯磺酰银和糖基卤代物在原地反应，不分离，直接与醇反应，得到糖苷。这个方法未得到广泛的应用[262,263]。用直接磺化法制备的一个糖基的甲磺酰酯，在一锅法、克级合成结晶的四-*O*-苄基 β-D-葡萄糖氨中非常有用[148]，在这种情况下，初始甲磺酰化时形成的副产物，不影响随后的氨对甲磺酰基的取代。

在自然界，糖基的转移是通过它们的焦磷酸酯或磷酸酯进行的，但令人奇怪的是，仅有很少研究用糖基磷酸酯进行非酶的合成。一些用磷酸酯作糖的离去基团的研究已经取得好的糖基化的结果[264]。糖基的四甲基磷酸酰胺酯 **2.489** 看来很有希望，因为它们容易被制备，且稳定。当被适当活化时，能在低温下，与很多糖基

受体反应,如图 2.55 描述了一个 β-(1→6)-连接的双糖 **2.490** 的合成。

图 2.55　糖基的磷酸酰胺酯及反应

2.3　羟基保护的糖基卤代物的性质与反应

全酰基化的糖的卤代物是重要的合成中间体,因为它们能用简单的方法制备,且与烷基化糖基卤代物相比,要稳定得多,这就为操作带来了很大方便。端基的卤代物能进行亲核的取代[216,228],活性顺序为:碘代物＞溴代物＞氯代物＞氟代物。糖的氟代物是相对稳定的,以至于用甲醇钠可以使它脱掉乙酰基,但端基的氟仍未被置换[265～267]。另外,碘代物非常不稳定,以至于在合成中很难应用,而溴代物既有活性,又有必要的稳定性,因而是最常用的。这类卤代物比 C-2 至 C-6 的卤代物的活性高很多。在进行取代反应时,容易进行 S_N1 反应,因为卤代物在解离后产生的阳离子,能被环上氧原子的共轭作用稳定。

2.3.1　构型与构象

虽然对某些糖能得到 α-和 β-两种乙酰化的卤代物,但是平衡强烈的倾向于一种异构体。例如,全乙酰化的 β-D-葡萄糖氯代物 **2.491**,在纯的、惰性的溶剂中是稳定的,但是如果氯离子存在,端基异构化就能发生,得到一个平衡的混合物,含有至少 93%的 α-葡萄糖氯代物 **2.492**。对全乙酰化的 D-葡萄糖溴代物,在平衡时,也主要是 α-溴代物。对这些在 C-1 含有强烈电负性的基团的化合物,端基异构效应尤为重要,因此有得到 C-1 直立键卤代物的强烈趋势,由于在一般的制备条件下都能达到平衡,因此总能得到稳定的高产率的异构体。一般的己糖给出 α-异构体,D-木糖及 D-来苏糖也是如此。但是 D-阿拉伯糖和 D-核糖给出 β-卤代物,这是因为在阿拉伯糖衍生物的构象中,如果卤素原子处于直键,会存在强的不稳定的 1,3-相互作用(**2.493**),而异构化为 β-卤代物(**2.494**)后,这种作用就消失了。端基异构效应对酰基糖的卤代物的构象的巨大影响,已经在 1.3.1 节中讨论过。

2.491 (7%) $\xrightarrow{Me_4NCl, MeCN}$ 2.492 (93%)　　2.493 ⇌ 2.494

2.3.2 羟基保护的糖基溴代物和氯代物与醇的反应

2.3.2.1 羟基保护的糖基溴代物和氯代物

(1) 溶剂化反应

糖基卤代物能很容易地与分子量小的醇反应，虽然这样的溶剂化反应并不是制备糖苷的好方法，但它们仍被用于研究中[1]。深入的动力学研究表明，在全酰化的糖基卤代物甲醇解时，如果 C-2 的乙酰氧基和 C-1 的卤代物成顺式时，甲醇解通过 S_N1 的反应机制进行，且也发生 Walden 转化。当 C-2 的乙酰氧基和 C-1 的卤代物成反式时，邻基参与效应发生，这不仅影响产物的立体化学，而且加速了反应。例如，三-*O*-乙酰基-6-脱氧-α-D-甘露糖溴代物 **2.495**，它有 1,2-反式的构型，其水解比三-*O*-乙酰基-6-脱氧-α-D-葡萄糖溴代物 **2.496** 的水解快 20min，因为后者为 1,2-顺式的构型，这个速度的差别是由于前者存在邻基参与，得到酰氧基的阳离子 **2.497**，而后者在 1-位的溴没有异构化成 β-键时，不能直接得到酰氧基的阳离子。

2.495 ⟶ 2.497 $\xrightarrow{H_2O}$

2.496 ⟶(×)

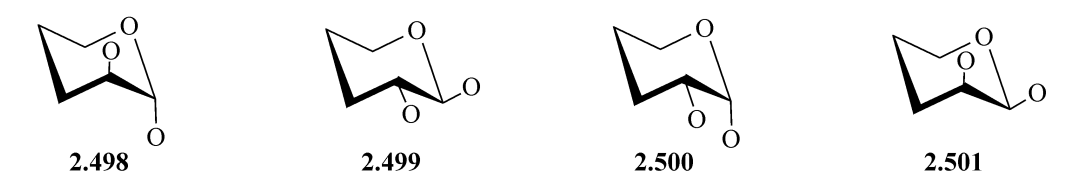
不稳定的糖基卤代物，通常是 β-卤代物，其反应性比 α-卤代物好。例如，四-*O*-乙酰基-β-D-葡萄糖氯代物 **2.491**，比它的 α-异构体 **2.492** 的水解速度快 10^5 倍，虽然这部分是由于 C-2 的乙酰氧基的邻基参与，但 β-卤代物的不稳定性，即有较高的自由能含量，也是水解速度差别如此之大的原因。

(2) 向糖苷的转化

由糖基卤代物制备糖苷，通常是在酸清除剂以及亲核的催化剂存在下，在溶剂

中使它们与醇反应来制备。但是,在这些取代中,立体化学不易控制,因为即使能找到纯的端基异构体的卤代物,也不容易进行立体转一性的反应,因为反应要经过碳阳离子的中间体。Paulsen 在一个综述中指出,产品的端基构型是受体醇的反应活性的影响的,也受糖基卤代物供体的类型,以及催化剂/活化剂的类型和溶剂的影响[268,269]。C-2 取代基的类型及它们与 C-1 卤代物是顺式还是反式则影响更大。

糖苷存在着四种结构类型,分别用 **2.498**～**2.451** 表示,后面的两种更难制备。α-甘露糖型 **2.498** 及 β-葡萄糖/半乳糖型 **2.499** 具有 1,2-反式的构型,而 α-葡萄糖/半乳糖型 **2.500** 及 β-甘露糖型 **2.501** 具有 1,2-顺式的构型。所有的吡喃糖苷(除 2-脱氧糖外)都属于这四种类型。用最常见的己糖来阐明它们,用了不同的方法来制备每一个结构。β-葡萄糖/半乳糖型 **2.499** 是被研究得最多的,因此首先讨论它[4～6,268～270]。



1) 制备 β-葡萄吡喃糖苷和 β-半乳糖吡喃糖苷。由全酰化的糖基卤代物,在不溶的碳酸银或氧化银存在下,与醇或苯酚反应,发生取代反应得到糖苷,是 Koenigs-Knorr 反应的基本内容[271]。所有类型的醇都能应用,但反应效率随醇复杂性的增加而降低。碳酸银活化的甲醇、乙醇、正丙醇和叔丁醇的糖基化[272,273],产率虽然不能是定量的,但通常是好的,如果加干燥剂,能移除反应中产生的水,或者用更好的活化剂如三氟甲磺酸银,则对产率能够加以改进。动力学的研究表明,取代是按单分子机制进行的,尽管如此,Walden 转换的产品是主要的,初看时,会认为是由于 C-2 的乙酰氧基的参与作用,但实际上是因为用非均相的催化剂/活化剂,有可能裂解 C—Br 键,并且发生醇到碳酸银表面的同步转移,以至于发生构象的转换。

OAc, AcO, AcO, AcO, O, Br $\xrightarrow[Ag_2CO_3]{ROH}$ OAc, AcO, AcO, AcO, O, OR

R = Me (90%)
R = Et (88%)
R = *n*Pr (72%)
R = *t*Bu (39%)

在反应中常常用过量的低分子量醇,作为溶剂用。但是对更复杂的醇,一般只用 1 个当量①。用惰性的反应溶剂,可以合成双糖。例如,四-*O*-乙酰基-α-D-葡萄

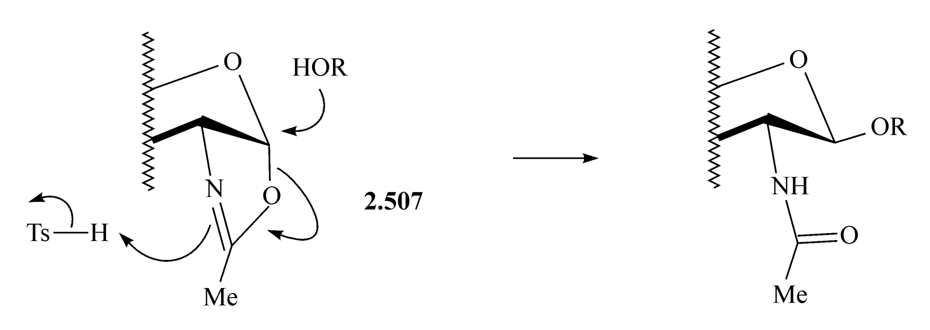
① “当量”是非法定用法,根据国家规定,当量应改用“物质的量”表示。但由于实际工程应用中仍广泛使用当量的概念;加之在有些情况下,当量与物质的量并不等值,因此本书仍保留了当量一词的使用。在此特做说明。——出版者

吡喃糖溴代物，与 1,2,3,4-四-*O*-乙酰基-β-D-葡萄吡喃糖的一级羟基在氯仿中反应，在氧化银和干燥剂的存在下，给出 β-(1→6)-连接的龙胆双糖的八乙酰基物，产率 74%[274]。用这个方法使糖基卤代物与醇的二级羟基偶联，由于后者活性低，因此反应的产率也低。

可溶性的 Hg^{2+} 是合成 1,2-反式的双糖的更有效的催化剂，它可用于使 1,2-顺式的糖基卤代物供体与二级羟基的糖基受体偶联，羟基的活性在这些取代反应中也不相同，通常是 6-OH＞3-及 2-OH＞4-OH，直立键的羟基的反应性一般低于平伏键的羟基，因此半乳糖 C-4 的羟基惰性很大[268,269]。羟基的活性还受分子中取代基的影响，烷基化的和缩醛化的受体的活性高于酰化的受体。这些观点将在以后进一步论述。例如，用四-*O*-乙酰基-α-D-半乳吡喃糖溴代物 **2.377**，在 Helferich 催化剂 $Hg(CN)_2$ 与分子筛存在下，与有相对惰性的 4-OH、但 3-位为苄基的受体 **2.502** 反应，得到 78%产率的双糖 **2.503**，在反应中释放出来的副产物 HCN 几乎对反应没有影响。用更好的催化剂 $HgBr_2$ 代替 $Hg(CN)_2$ 在同样的条件下反应，能得到 78%的产率[268,269,275]。但是当 3-位为乙酰基的受体 **2.502** 与半乳糖基溴代物 **2.377** 反应时，**2.502** 中临近 4-OH 的 3-乙酰基起着惰化的作用，正好与苄基的作用相反，因此得到双糖 **2.504** 的产率很低[176]。另外，**2.505** 的 3-OH 是很容易糖基化的，能产生高产率的 β-(1→3)-连接的双糖 **2.506**[276]。

由 1,2-顺式的 2-乙酰胺基-2-脱氧葡萄糖和半乳糖的酰基糖的卤代物，合成 β-

糖苷时必然与合成 2-位没有乙酰胺基的类似物不一样,因为 C-2 乙酰胺基与 C-2 酯基的性质有很大不同[277]。乙酰胺基糖的氯代物,与其溴代物不同,由于太稳定,根本不能用于双糖的合成,即使用催化剂 $Hg(CN)_2$ 也不成。由于乙酰胺基的参与,1,2-反式的糖苷能经由噁唑啉盐的中间体形成。这些噁唑啉盐也能由不稳定的乙酰胺基糖的溴代物产生,与乙酰氧基的离子不同,它们能失掉一个质子,得到稳定的噁唑啉[278]。这种转化在某些合成糖苷的反应中,会失去糖基化的能力,但是,尽管如此,由于对甲苯磺酸能催化 1,2-噁唑啉如 **2.507** 的环打开,与醇反应得到 1,2-反式的糖苷,因此,糖噁唑啉也已经在寡糖合成中被用于作为糖基化试剂,但是前提是产物要耐所用的酸性条件。这个方法的优点是它们能提供含有 2-乙酰胺基-2-脱氧-葡萄糖和 2-乙酰胺基-2-脱氧-半乳糖的寡糖[279],这些寡糖存在于很多重要的糖复合物中[268,269](见 7.1.4 节)。



邻苯二甲酰基亚胺糖基卤代物 **2.508**,也是很有用的糖基化试剂,当用三氟甲磺酸银和可立叮时,能够合成双糖 **2.509**[280],由于邻苯二甲酰基亚胺基的存在,得到了 β-连接的双糖,这一方面是由于该基团位阻大,另一方面是由于苯甲酰基的邻基参与作用,稳定了糖基的碳阳离子。氨基的邻苯二甲酰基化以及它的脱除将在 3.3.2 节中叙述。

OAc
AcO O
AcO PhthN Br
2.508
\+
O R
O
O
OH
BnO OBn
$AgOTf, CH_2Cl_2$
1,3,5-三甲基吡啶
O O R
BnO O
OBn
OAc
O
O
AcO
AcO PhthN
2.509

2) α-甘露吡喃糖苷的制备。α-甘露吡喃糖苷能很容易的由酰化的甘露吡喃糖制备,由于 C-2 酰基的邻基参与作用,也由于端基异构效应,α-糖苷是主要产品。由于 C-2 的构型与葡萄糖的相反,因此所形成的乙酰氧基离子位于吡喃环的 β-一方,因此在由醇开环时,就得到 α-甘露吡喃糖苷。三氟甲磺酸银、氰化汞单独用或与溴化汞结合起来用,都能做活化剂。例如,2,3,4-三-*O*-乙酰基-6-脱氧-α-D-甘露吡喃糖溴

代物(**2.510**),在氰化汞存在下,与 2,4-二-*O*-苄基-6-脱氧-α-D-甘露吡喃糖甲基苷(**2.512**)反应时,通过**2.511**的中间体,得到 α-(1→3)-连接的双糖**2.513**[281]。

2.510　　2.511　　$Hg(CN)_2$, MeCN　　2.512　　2.513

可以肯定的说,不管糖基的卤代物构型如何,由以上这些反应产生的糖苷具有 1,2-反式的构型,关键是 C-2 的基团能有邻基参与作用。但是,必须注意,每一个糖基化反应,特别是在寡糖的合成中的糖基化,都是一种特殊的挑战,其产物的构型与上面所述的多种因素如活化剂、溶剂、温度等有关,因此,在实际操作时,仍然要仔细选择反应条件。

3) α-葡萄吡喃糖苷及 α-半乳吡喃糖苷的制备。对 1,2-顺式的结构的葡萄糖和半乳糖的 α-吡喃糖苷,制备它们的一个合理的方法是用 1,2-反式的即 β-的糖基卤代物,而且 C-2 要有合适的非邻基参与的基团,如苄氧基、硝酸基、三氯乙酰氧基或叠氮基等,这些保护基在制备氨基糖的糖苷时很有用。由于热力学的低稳定性,这些 β-的糖基卤代物的合成需要很小心地进行。当在极性低的溶剂中,在活化剂高氯酸银的存在下,用醇与糖基卤代物反应时,取代反应倾向于构型转换。下面的反应可以作为例子,如 3,4,6-三-*O*-乙酰基-2-*O*-硝基-β-D-葡萄吡喃糖氯代物(**2.514**),在高氯酸银和碳酸银催化下,与甲醇反应,得到 α-D-葡萄吡喃糖的甲基苷**2.515**[282]。α-连接的双糖也能用类似方法合成,由 3,4,6-三-*O*-乙酰基-2-*O*-苄基-β-D-葡萄吡喃糖氯代物(**2.516**),与 1,2,3,6-四-*O*-乙酰基-β-D-葡萄糖(**2.517**)反应,得到了 43%产率的麦芽糖的衍生物**2.518**[283]。以上所述的反应适用于相

2.514　　MeOH, $AgClO_4$, $AgCO_3$, Et_2O　　2.515

2.516　　$AgClO_4$, Et_2O, 三甲基吡啶　　2.517　　2.518

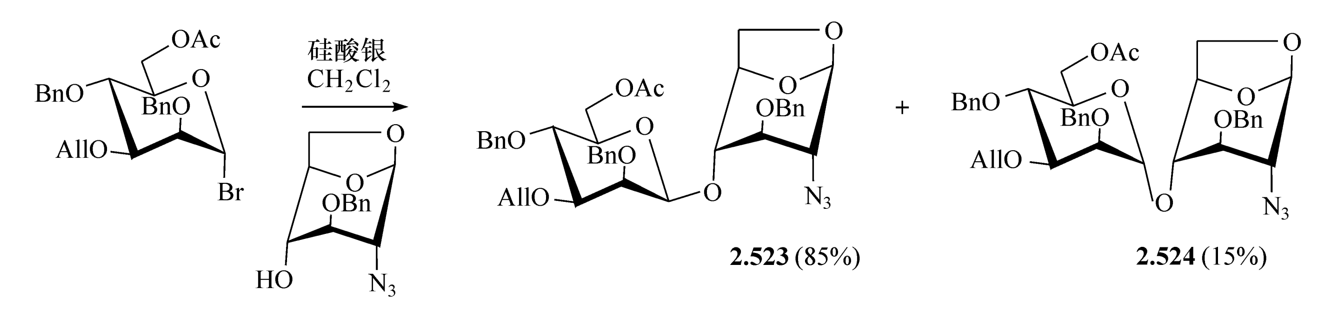
对稳定并能被分离的 β-糖基卤代物。

由于 β-卤代物不稳定，在操作时有困难，Lemieux 用了一个好的方法，解决了这个问题。他采用卤离子催化异构化的方法，因此，可以用相对稳定的、大量的 α-卤代物来进行反应。例如，在四烷基铵卤代物的催化下，在二氯甲烷中，α-卤代物总能快速地部分地异构为 β-异构体[284]。溴化汞、氰化汞、高氯酸银以及三氟甲磺酸银在二氯甲烷中能很好的溶解，它们具有四烷基铵卤代物的类似的性质，而且活性更高[268,269]。用这个方法时，对反应条件和两个糖的保护基要进行选择，以便使受体如 **2.521** 仅与低浓度的、活性高的 β-卤代物如 **2.520** 反应，以得到 α-连接的双糖如 **2.522**。常常在这些合成 α-连接的糖的反应中使用苄基的保护基，因为它们不具备邻基参与的功能，而同时使糖的卤代物活性提高。

$HgBr_2$, CH_2Cl_2

2.519　　**2.520**　　**2.521**　　**2.522**

4) β-甘露吡喃糖苷的制备。存在于 β-甘露糖苷中的 1,2-顺式的结构是最难合成的结构之一，必须用热力学稳定的且具有 2-位非邻基参与基团的 α-卤代物，同时所用的催化剂要尽可能的不起异构化作用。因此，用不溶的银盐如硅酸银或氧化银为活化剂时，它们有益于直接的取代，发生 Walden 转化[285,286]，如 β-(1→4)-连接的双糖 **2.523** 的制备[287]。



一个新的、分子内合成的 β-甘露吡喃糖苷的方法，是在潜在的甘露糖供体分子的 C-2 上，用共价键连上一个非糖体的醇，活化端基中心时，引起分子内的非糖体醇转移到甘露糖环的 β-一面，这个方法也能用于制备其他构型的糖[288～291]。最近，Kunz 用 β-D-葡萄吡喃糖苷的异构化，制备 β-D-甘露吡喃糖苷，这是通过取代其 3-*O*-(*N*-苯基氨基甲酰)-2-*O*-三氟甲磺酰基的衍生物实现的，这些反应发生时有邻基参与作用，C-2 构型发生转化，通过相应的 2,3-亚氨基碳酸酯，得到甘露糖的 2,3-*O*-羰基的化合物。例如，葡萄糖胆固醇苷的 2-*O*-三氟甲磺酸酯 **2.525**，在

DMF 和吡啶中加热到 75℃，反应 3.5h，能以 64% 的产率，转化为 2,3-*O*-羰基-β-D-甘露糖苷 **2.526**。β-连接的甘露寡糖的制备，在本书 5.9 节中还要专门详细地论述。

Ph　O　O　O　C　O　PhNH　TfO　OR　**2.525**　DMF, Py, 75℃ →　NPh　OH　C　O　OR　TfO　R = 胆固醇　→　**2.526**

（3）1,2-原酸酯的制备

在任何端基异构中心发生的取代反应，当有酰氧基的邻基参与作用时，瞬时的酰氧基的阳离子是能够被亲核试剂捕捉的，如果存在醇，就能生成 1,2-原酸酯（见 2.2.2 节）[6]。用通常的、在合成糖苷中所用的 Lewis 酸作为催化剂，生成 1,2-原酸酯的反应是次要的副反应，但是当在反应介质中存在碱时，就高产率的得到了 1,2-原酸酯。当用 1,2-反式的糖基卤代物时，尤其如此。实际上在糖苷合成或寡糖合成中，当用糖基溴代物为供体时，为了使反应顺利进行，需要加除酸剂，以中和反应中释放出来的 HBr；否则，反应不易进行。但是加的除酸剂往往都是碱，例如，二甲基吡啶、三甲基吡啶等，而在这种条件下合成双糖或寡糖，就极容易生成 1,2-原酸酯。例如，在 2,6-二甲基吡啶存在下，用甲醇处理三-*O*-乙酰基-α-L-鼠李糖溴代物，甲醇攻击乙酰氧基阳离子的中心，得到 60% 产率的 1,2-原酸酯[292]，原酸酯中的 MeO 基团一般是处于朝外（*exo*）的构型。

Br　Me　O　AcO　AcO　OAc　MeOH, 2,6-二甲基吡啶 →　AcO　O　Me　AcO　O　O　+　Me　→　AcO　O　Me　AcO　O　O　OMe　Me

也能从 1,2-顺式的糖基卤代物，在四烷基铵卤代物和 1,3,5-三甲基吡啶[293]或碳酸铅存在下，与醇反应来制备 1,2-原酸酯[294]。人们认为，这些反应涉及 C-1 的双重转化，初始阶段是 α-溴代物 **2.375** 的端基异构化，它是由乙酸乙酯攻击 **2.375**，产生离子 **2.529**，然后由 C-2 的乙酰基邻基参与，得到阳离子的中间体，由醇攻击该阳离子的中心，即得到 1,2-原酸酯 **2.527**。这个机制涉及了溶剂乙酸乙酯的参与，但是在没用乙酸乙酯，只用二氯甲烷为溶剂时，反应也能产生高产率的 1,2-原酸酯，说明另一种机制是存在的，即反应介质中存在着少量的 β-溴代物，它是由 α-溴代物异构得来，而 β-溴代物能很快生成阳离子的中间体，最终生成原酸

酯,由于反应的拉动,端基异构化不断进行,最终可以消耗掉所有的 α-溴代物。

EtOH, Et_4NBr, 三甲基吡啶
或EtOH, EtOAc, $PbCO_3$, $CaSO_4$, 回流

2.375　　2.527　　2.529

$Me_2NCH(OMe)_2$, AgOTf, CH_2Cl_2

2.375　　2.528

另外一种制备 1,2-原酸酯的方法是用酰基糖的卤代物与 $Me_2NCH(OMe)_2$ 反应,三氟甲磺酸银为活化剂,也得到高产率的 1,2-原酸酯[295]。

不涉及 C-1 的糖的原酸酯将在 3.3.4 节中予以讨论。

2.3.2.2　羟基保护的呋喃糖基氯和溴

呋喃糖苷水解比相应的吡喃糖苷水解快。与此相似,呋喃糖的卤代物也比相应的吡喃糖的卤代物更活泼[1]。呋喃糖苷的制备,主要是通过 *O*-保护的呋喃糖卤代物与醇反应实现,其制备的条件与吡喃糖苷制备所用的条件相似。呋喃糖卤代物在核苷的合成中很有用,当 C-2 上有邻基参与基团时,一般也得到 1,2-反式的糖苷键,与初始时用的卤代物的端基构型无关。即使在 C-2 上有非邻基参与基团,1,2-顺式的糖苷键也不容易生成。

2.3.3　羟基保护的吡喃糖基溴代物和氯代物与其他亲核试剂的反应

2.3.3.1　卤代物

对烷基卤代物,一个众所周知的反应是 Finkelstein 的卤代物交换反应,而且已经用这个反应由糖基溴代物来制备糖基碘代物和氟代物。例如,全乙酰化的 α-D-葡萄糖溴代物 **2.375**,用碘化钠处理能转化为 α-D-葡萄糖基碘代物 **2.530**[296],而用氟化银处理能生成 β-D-葡萄糖氟代物 **2.531**[224]。这些结果表明,不同端基构型的卤代产物,能够通过热力学或动力学的控制得到。因为氟是电负性最强的元素,可以预料由于端基异构效应,α-葡萄糖的氟代物应占优势,但是,由于 C—F 键太强了,首先形成的 β-D-葡萄糖氟代物 **2.531** 的端基异构反应进行的慢,所以分

离到的产物是动力学控制的 **2.531**。C-1 的碘代的类似物的 C—I 键很容易断裂，这样在反应之初生成的 β-碘代物，很容易被碘离子攻击而发生端基异构反应，得到 α-D-葡萄糖基碘代物 **2.530**。

AgF, MeCN；NaI, Me_2CO

2.531 (50%)　**2.375**　**2.530** (75%)

2.3.3.2　N 的亲核试剂

酰基糖的卤代物很容易发生 N 的亲核取代反应，如用胺就能取代 C-1 的卤原子，由一级氨取代，得到糖基氨的衍生物。例如，由四乙酰基葡萄糖溴代物 **2.375** 与对甲基苯氨在氢氧化钠存在下反应，生成葡萄糖氨 *N*-甲基苯 **2.532**[297]。用三级氨如三甲基氨或吡啶通常给出糖的四级铵盐。另外，二级烷基氨常常消除卤代糖的卤化氢，得到全乙酰化的 2-羟基糖的烯。

pMeC$_6$H$_4$NH$_2$, NaOH, Me_2CO

2.375　**2.532**

从卤代糖生成 N 苷的最重要的应用是 Hilbert-Johnson 的核苷合成[298]，它们是由杂环的二级胺与呋喃糖卤代物反应得到糖胺。由呋喃糖的乙酸酯也能合成核苷类似物，见 2.2.1 节。

叠氮离子也能与糖基卤代物反应，得到糖基叠氮的化合物，它们是合成糖基胺的前体。例如，将 2-乙酰胺基-2-脱氧-3，4，6-三-*O*-乙酰基-α-D-葡萄吡喃糖基氯(**2.533**)转化为 β-叠氮物 **2.534**[299]，然后将 **2.534** 还原，即得到糖基氨 **2.535**。

LiN_3, DMF；H_2, Pt, EtOAc

2.533　**2.534**　**2.535**

2.3.3.3　硫的亲核试剂

亲核的硫试剂很容易取代糖基卤代物中的卤素，这就提供了一个制备 *S*-糖苷的方法。例如，烯醇式的硫脲与乙酰化的葡萄糖溴代物 **2.375** 反应，得到加合物

2.536,由它可以在很温和的条件下转化为硫醇 **2.537**[300]。

2.375　　　　　　2.536 (64%)　　　　　　2.537

2.3.3.4　碳的亲核试剂[49,301]

用氰化汞为活化剂,硝基甲烷为溶剂,氰离子直接取代乙酰化的葡萄糖溴代物 **2.375** 的 C-1 的溴,低产率的得到乙酰化的 β-D-葡萄吡喃糖的碳苷 **2.538**,产率低是因为同时能生成类似于原酸酯的副产物 3,4,6-三-*O*-乙酰基-1,2-*O*-(1-氰基乙叉基)-α-D-葡萄吡喃糖(**2.539**),后者是由 CN^- 攻击 1,2-乙酰氧基的阳离子的中间体得到的[302]。由于糖基氰化物的产率有限,因此这个方法的用处也有局限。

2.375　　　　　　2.538　　　　　　2.539

用乙酰化的糖基卤代物能进行 Friedel-Crafts 反应,在反应中必须用大大过量的催化剂,因为乙酰氧基能与它们络合。乙酰化的糖基氯代物 **2.540** 在苯中与合适量的三氯化铝反应,在乙酰化后,得到 2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-β-D-葡萄吡喃糖苯(**2.541**),而如果用大量过量的试剂,吡喃环能够被打开,在乙酰化后,得到 2,3,4,5,6-五-*O*-乙酰基-1-脱氧-1,1-二苯基-D-葡萄糖醇(**2.542**),它是由 **2.541** 得到的[303]。

2.540　　　　　　2.541　　　　　　2.542

由于很多天然产物中含有糖的碳苷的片段,以及需要一些糖的碳苷作酶的底

物模型,如作酶的抑制剂,使得糖的碳苷重要性增加。另外,糖的碳苷也能用于生理的研究,或用于手性合成,这些就更激发了人们合成糖的碳苷的热情,用糖基卤代物,与由烷基金属化合物、烯醇金属化合物或烷基硅的金属化合物进行亲核的碳的取代反应,都能得到糖的碳苷,所得到的碳苷还能够用于进一步的化学转换[49]。

用乙炔基镁溴代物,与苄基保护的 β-呋喃糖基的氯代物 **2.543** 反应,主要得到糖的碳苷 **2.544**,为构型翻转的糖的 α-碳苷[304]。但是,由丙二酸二乙酯形成的烯醇的阴离子,与糖基氯代物 **2.543** 反应,没有立体选择性,得到 **2.545** 的 α-和 β-的糖的碳苷的混合物,二者量相似[301,305]。

BnO, CH(CO$_2$Et)$_2$, BnO, OBn; **2.545** ← $CH_2(CO_2Et)_2$, Na, $MeO(CH_2)_2OMe$ — BnO, Cl, BnO, OBn; **2.543** — CH≡CMgBr, THF, C_2H_2 → BnO, BnO, BnO; **2.544**

当苄基化的葡萄糖氯代物 **2.546**,与烯丙基三甲基硅烷反应时,得到糖的碳苷,其中 α-连接的 **2.547** 和 β-连接的 **2.548** 比例为 10∶1[47,49],用这个试剂处理糖苷 **2.549**(见 2.1.1 节)以及糖基氟代物,也得到类似的产物(见 2.5.5 节)。

2.546 或 **2.549** (OMe (或 F)) — $Me_3SiCH_2CH{=}CH_2$, MeCN, TMSOTf → **2.547** (91%) + **2.548** (9%)

碳的核苷也是一类糖的碳苷,涉及 N 杂环,类似于在核苷中所见。很多这类的化合物呈现重要的生理活性,如抗病毒、抗菌、抗肿瘤、抗转移等,对它们的合成已有综述[306]。通常这些合成是由一个功能化的糖的碳苷与 *N*-杂环反应而得,而所用的糖的碳苷就是通过以上所述的方法得到的。但是,也已经发展了直接由呋喃糖卤代物合成碳的核苷的方法[298,306]。

2.3.3.5　氢及氢的阴离子

乙酰化吡喃糖卤代物能够被还原成 1,5-缩水糖醇的四乙酸酯,有三种方法:

第一种方法是用钯或铂催化，在含有氨的乙酸乙酯溶液中用氢气氢解，这个反应适合于糖基溴代物，但也会发生的 C-2 叉向异构化，可能是由于氨引发的溴化氢消除，接着又发生 2-酰氧基糖烯的氢化。因此，由四-*O*-乙酰基-α-D-葡萄吡喃糖溴代物，得到 1,5-缩水-D-葡萄糖醇，也得到一些 1,5-缩水-D-甘露糖醇。第二种方法是用氢化锂铝引发乙酰化吡喃糖卤代物的卤素的取代，发生的很快，但也伴随着脱乙酰基的副反应，因此，要在重新乙酰化后才能得到缩水糖醇的产物[307]。第三种方法涉及游离基的参与，将在 3.3.4 节中讨论。

H_2, Pd
或 $LiAlH_4$
或H游离基

2.375

2.3.3.6　α-汞化的羰基化合物

乙烯基的糖苷不能按 2.3.2 节中的方法制备，因为不存在乙烯基醇。合成乙烯基的糖苷可以通过乙烯基转移的方法。例如，由丁基乙烯基醚与 2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-D-葡萄糖反应，用二乙酸化汞为活化剂，能够得到所需的产物。另外能将消除反应用于非糖体部分有合适离去基团的糖苷。最常用的是用四乙酰基 α-D-葡萄吡喃糖溴代物和 $Hg(CH_2{=}CHO)_2$，而 $Hg(CH_2{=}CHO)_2$ 由丁基乙烯基醚、HgO 以及乙酸乙酯在乙醇水溶液中制成。这个有机汞的试剂不是作为一个碳的亲核试剂来反应，而是作为一个氧的亲核试剂来反应，得到 80%产率的 2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-β-D-葡萄吡喃糖乙烯基苷[308,309]。

2.375 + $Hg(CH_2{=}CH{-}O{-})_2$ ⟶

2.3.4　羟基保护的糖基溴代物或氯代物的游离基反应

2.3.4.1　还原反应

用三丁基锡化氢使保护的糖基溴代物或氯代物发生游离基引发的还原，是目前批量制备 1,5-缩水糖醇的最好的方法[310]（3.6.5 节还描述了另一个方法）。这个转化可以被光化学引发或热引发，α-和 β-四乙酰基葡萄糖氯代物都能用。α-溴

代物和氯代物能高产率的给出产物，但是，β-的氯代物却不太容易反应，热引发时产率低，在紫外线的引发下，反应也很慢。曾经把氘立体专一性引入到 1，5-缩水糖醇中，例如，用三丁基锡化氘，在甲苯中处理四乙酰基-α-D-葡萄吡喃糖溴代物 **2.375**，高产率的得到 1-α-氘代缩水内醚糖醇衍生物 **2.549**，如图 2.56a 所示[311]。

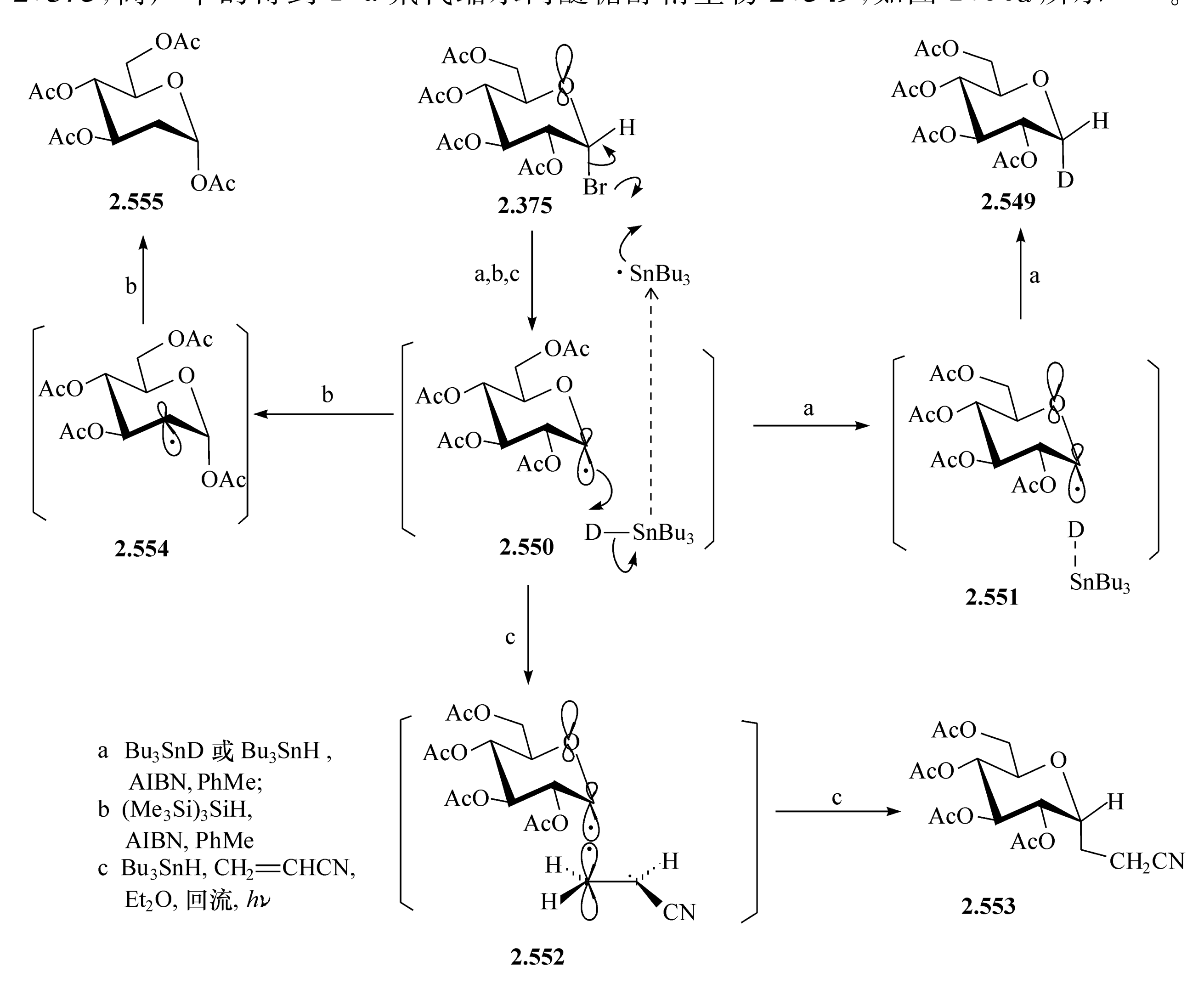


图 2.56　在端基的游离基反应

这些发现表明，强的立体电子效应控制着游离基在端基的反应[61,312]，锡的游离基摘除直立键的卤原子，如在 **2.375** 处所示，得到一个葡萄吡喃糖游离基 **2.550**，由于环上氧原子的直立键的电子的立体电子辅助效应(**2.551**)，使摘除得以进行，而平伏键卤代物的移除没有这种立体电子效应，因此 β-的氯代物不太容易被还原。类似地，由游离基摘除端基直立键氢的反应也能发生(见 2.1.3 节)，由这些 β-D-葡萄糖-化合物，通过摘除氢而形成的游离基中间体，与由 α-卤代物得来的游离基为同一化合物，能被 ESR 电子自旋共振测出[312]。游离基 **2.550**，通过由锡化氢/氘摘除一个氢/氘原子，在优先的 α-一面形成 C—H/D 直键。类似的，吡喃糖游离基的立体选择性，在 2.1.3 节及 2.1.7 节中的氢化反应、2.1.3 节中的溴化及 2.1.1 节和 2.3.4 节中的碳化反应，都予以讨论。

当四-*O*-乙酰基-α- D-葡萄糖溴代物 **2.375** 按上述条件,但是用有限量的三丁基锡化氢处理时,游离基 **2.550** 经历酯重排,得到 **2.554**,然后由氢的游离基与 C-2 游离基结合,得到 2-脱氧糖衍生物 **2.555**(见图 2.56b)。为了在转化中得到高产率,在反应过程中要十分注意调节三丁基锡化氢的量,使它的量足以摘除溴,以引发反应。用三(三甲基硅基)硅烷产生的游离基能更有效地得到同样的结果,这个硅烷所具有的 Si—H 键(330.76kJ/mol)比三丁基锡化氢中的 Sn—H 键(309.82kJ/mol)稍强[313],因此当糖的溴代物 **2.375** 在甲苯中,以偶氮二异丁腈为引发剂,用硅烷处理时,能高产率,得到 1,3,4,6-四-*O*-乙酰基-2-脱氧-α-D-阿拉伯六糖(**2.555**)。

2.3.4.2 C-糖苷的生成

如 2.3.3 节中所述,过去在 C-糖苷合成方面的改进,主要集中于碳亲核试剂在适当的糖基供体上进行取代反应。但是,随着糖基游离基的发现,以及它们能被缺电子的烯有效的捕获,C-糖苷的合成就有了新思路[49,312]。例如,用游离基摘除剂三丁基锡化氢或三苯基锡化氢,在过量的丙烯氰或丙烯酸甲酯的存在下,处理糖的溴代物 **2.375**,用光照射或用游离基的引发剂偶氮二异丁腈引发反应,得到了相应的氰乙基或甲氧基羰基乙基的糖的碳苷 **2.553**[314,315],反应有高的 α-立体选择性。因此,在溴原子从 **2.375** 中,被三丁基锡游离基摘除后形成的 α-葡萄吡喃糖游离基 **2.550**,能选择性的从直立键的 α-一面,与缺电子的烯的次甲基碳进行加成反应(**2.552**,见图 2.56c)。所有的葡萄吡喃糖的游离基都有直立键反应的倾向,不管游离基的前体的端基是什么构型,如 2.1.1 节、2.1.3 节、2.1.7 节中所述。

在一个游离基反应中,当用烯丙基三丁基锡和偶氮二异丁腈在沸腾的甲苯中,处理糖基卤代物 **2.375** 时,以 64%的产率得到烯丙基的糖的碳苷[316],是一个 α-和 β-异构体的混合物(α-异构体是主要产物)。烯丙基的糖的碳苷同样能由这个试剂与苯基硫代糖苷在类似的条件下或用紫外线照射得到[316]。

AcO, AcO, AcO, AcO, O, Br — **2.375**
$Bu_3SnCH_2—CH=CH_2$, AIBN / MePh, 回流 →
AcO, AcO, AcO, AcO, O, $CH_2—CH=CH_2$ — 64%

虽然大多数的吡喃糖的阳离子接受半椅式的构象,但 ESR 光谱的研究表明,吡喃糖游离基的构象随它们的结构而变化。例如,三-*O*-乙酰基-2-脱氧-2-氘代葡萄糖的游离基,处于$^4C_1$ 的构象 **2.556**,与四-*O*-乙酰基-甘露糖游离基 **2.557** 相同,但是四-*O*-乙酰基-葡萄糖的游离基,就接受 $B_{2,5}$ 的构象 **2.558**[312,317]。重要的是,在 **2.557** 和 **2.558** 中,C-2 乙酰氧基都处于直立键上,在那里,可能是由于未成对

电子的 SOMO 与相邻的 C—O 直立键的相互作用,而使这种构象稳定。但是,环上氧原子和游离基中心之间的相互作用,同样起着重要的作用,因为类似的构象变化,没有在非 C-1 为中心的吡喃糖的游离基处看到。

AcO AcO OAc O D **2.556** AcO AcO OAc AcO O **2.557** AcO AcO AcO O AcO $B_{2,5}$ **2.558**

所有这些糖的游离基,都能从 α-一面被烯和三烷基锡捕获,因此,新的取代基在接受 $^4C_1$ 的构象的产物中,处于直立键的位置。这是由于攻击游离基中心的方向,是受环上氧原子的立体电子效应的控制,虽然这从椅式构象的游离基 **2.556** 和 **2.557** 能容易的看到,但对船式构象,就难以解释。这可能是在成键过程的某些阶段,分子容易接受在位阻和立体电子效应方面占优势的椅式过渡状态[318]。

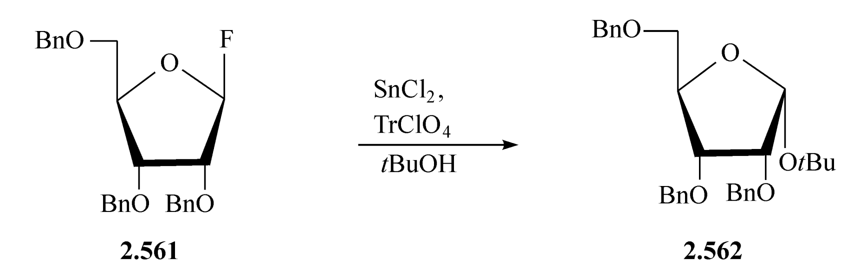
另外,一种对直立键的产物总是占优的解释也已经出现,它是基于最小移动和立体效应的原则[319]。

2.3.5 糖基氟代物的反应

糖基氟代物被拿出来单独讨论,而不是与溴代物和氯代物一起讨论。因为虽然它们的反应是类似的,但在通常条件下,糖基氟代物的活性要低很多,这是由于 C—F 键的强度大,因此,氟代物有不同的应用。从 20 世纪 20 年代起,人们就已经知道了氟代物[175],但在糖化学中作用不大,部分是由于其反应活性低,部分是由于它们又难于制备,但是自从它们的合成方法改进以及能将它们转化为有效的糖基化试剂的亲氟催化剂的发现,使情况发生了巨大的转变。现在,糖基氟代物能够由硫代糖苷,用 DAST 处理,高产率的得到[52,53]。或者由 1,2-缩水内醚糖通过氟代物开环制备[69,70],或者由 DAST 引发 1,2-迁移,接着在吡喃环的 *O*-2 位发生取代(见 3.5.1 节),以及用 2-氟-1-甲基吡啶对甲苯磺酸盐与端基的羟基作用,使三-*O*-苄基-核呋喃糖 **2.559** 转化为核呋喃糖氟代物 **2.560** 和 **2.561**[320],**2.560** 为主产物,而由 α-核糖氟代物 **2.560**,通过三氟化硼引发的端基异构化反应,能够得到 β-核糖氟代物 **2.561**。

BnO O OH BnO BnO **2.559** + TsO^- H^+ N Me F → BnO O F BnO BnO **2.560** + BnO O F BnO BnO **2.561**

用非参与基团保护的1,2-反式的呋喃糖的氟代物,能在$SnCl_2$/三苯甲基高氯酸的催化下,与醇反应发生Walden转化,得到1,2-顺式的呋喃糖苷,这种苷用其他方法很难合成[320]。一些α-核糖苷,如立体位阻很大的叔丁基-α-核糖苷**2.562**,能由**2.561**制备。一些双糖,也能用上述的方法合成。



糖基氟代物作为糖基供体的价值,可以用四-*O*-苄基-α-/β-D-葡萄吡喃糖基氟代物**2.563**在三氟化硼乙醚或三甲基铝活化下,进行一系列的转换反应来说明。这些有用的反应用图2.57,通过合成糖基酯、糖基叠氮物、*S*-糖苷、*O*-糖苷、*N*-糖苷及糖的碳苷来阐明[321]。

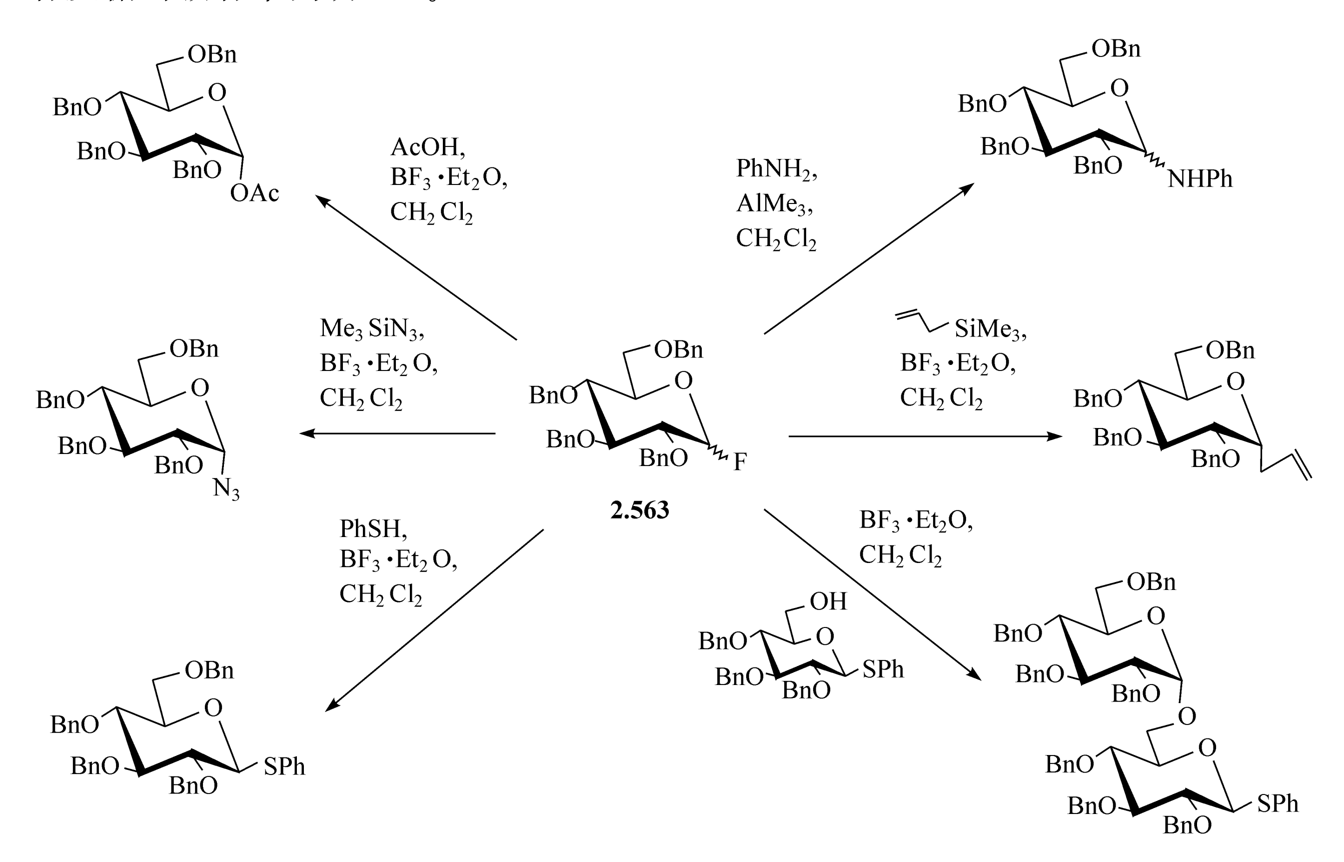


图2.57　葡萄吡喃糖基氟代物的转换反应

2.3.6　羟基保护的糖基卤代物的消除反应

酰基糖的卤代物是最理想的原料,由它们能够制备糖烯和2-羟基糖烯的衍生物,这些反应将在3.10.1节中讨论。

参考文献

1 Capon B. Chem. Rev., 1969,69:407

2 Rodd's Chemistry of Carbon Compounds. Coffey S ed. Vol. 1F, Amsterdam: Elsevier, 1967. Chaps 22, 23

3 Rodd's Chemistry of Carbon Compounds. Ansell M F ed. Vol. 1F, G Supplement, Amsterdam: Elsevier, 1983

4 Schmidt R R. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1986, 25:212

5 Schmidt R R, Kinzy W. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1994, 50:21

6 Bochkov A F, Zaikov G E. The Chemistry of the O-Glycosidic Bond. Oxford: Pergamon Press, 1979

7 The Carbohydrates. Pigman W; Horton D eds. Vol. 1A, New York: Academic Press, 1972.279

8 Petitou R. Bull. Soc. Chim. Fr., 1934, 1:1971

9 Frahn J L, Mills J A. Aust. J. Chem., 1965, 18:1303

10 Dwight F, Mowery Jr. Methods Carbohydr.Chem., 1963, 2:328

11 Bishop C T, Cooper F P. Can. J. Chem., 1963, 41:2743

12 Smirnyagin V, Bishop C T. Can. J. Chem., 1968, 46:3085

13 Slein M W. J. Am. Chem. Soc., 1955, 77:1667

14 Ferrier R J, Hatton L R, Overrend W G. Carbohydr. Res., 1968, 6:75

15 Heard D D, Barker R. J. Org. Chem., 1968, 33:740

16 Bishop C T, Cooper F P. Can. J. Chem., 1962, 40:224

17 Mukaiyama T, Matsubara K, Suda S. Chem. Lett., 1991, 981

18 Roush W R, Lin X F. J. Org. Chem., 1991, 56:5740

19 Marra A, Esnoult J, Veyrieres A, Sinay P. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114:6354

20 Biermann C J. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1988, 46:251

21 Armour C, Burton C A, Patai S. J. Chem. Soc., 1961, 412

22 Banks B E C, Meinwald Y, Rhind-Tutt, A J. J. Chem. Soc., 1961, 3240

23 McPhail D R, Lee J R, Fraser-Reid B. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114:1905

24 Ellervik U, Magnusson G. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116:2340

25 Feather M S, Harris J F. J. Org. Chem., 1965, 30:153

26 Kong F, Su B, Schuerch C. Carbohydr. Res., 1985, 142:152

27 Clark C R, Hay R W. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1973, 1943

28 Eliel E. Stereochemistry of Carbon Compounds. New York: McGraw-Hill, 1962, 266

29 Lonnberg H, Kankaanpera A, Haapakka K. Carbohydr. Res., 1977, 56:277

30 Bennet A J, Sinnott M L, Wijesundera W S S. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1985, 1233

31 Lai Y Z. Carbohydr. Res., 1972, 24:57

32 Horton D, Luetzow A E. J. Chem. Soc. Chem. Commun. D, 1971, 79

33 Sinnott M L. Chem. Rev., 1990, 90:1171

34 Withers S G, Warren R A J, Street I P, Rupitz K, Kempton J B, Aebersold R. J. Am. Chem. Soc., 1990, 112:5887

35 Drueckhammer D G, Hennen W J, Pederson R L. Synthesis, 1991, 499

36 Noyori R, Kurimoto I. J. Org. Chem., 1986, 51:4320

37 Fraser-Reid B, Konradsson P, Mootoo D R, Udodong U. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1988, 823

38　Mootoo D R, Konradsson P, Ododong U, Fraser-Reid B. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110:5583
39　Fraser-Reid B, Wu Z, Andrews W, Skowronski E, Bowen J P. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113:1434
40　Fraser-Reid B, Uko E, Wu Z. Synlett, 1992, 927
41　Veeneman G H, van Boom J H. Tetrahedron Lett., 1990, 31:275, 1331
42　Mereyala H B, Reddy G V. Tetrahedron, 1991, 47:9721
43　Friesen R W, Danishefsky S J. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111:6656
44　Wolfrom M L, Thompson A. Methods Carbohydr. Chem., 1963, 3:143
45　Dasgupta F, Singh P, Srivastava H C. Indian J. Chem., 1988, 27B:527
46　Leichtenthaler F W, Breunig J, Fischer W. Tetrahedron Lett., 1971, 12:2825
47　Hosomi A, Sakata Y, Sakurai H. Tetrahedron Lett., 1984, 25:2383
48　Du Y, Linhardt R J, Vlahov I R. Tetrahedron, 1998, 54:9913
49　Postema H M D. Tetrahedron, 1992, 48:8545
50　Fried J, Walz D E. J. Am. Chem. Soc., 1949, 71:140
51　Hanessian S, Guindon Y. Carbohydr. Res., 1980, 86:C3
52　Nicolaou K C, Dolle R E, Papahatjis D P. J. Am. Chem. Soc., 1984, 106:4189
53　Roush W R, Straub J A, VanNieuwenhze M S. J. Org. Chem., 1991, 56:1649
54　Kovac P, Edgar K J. J. Org. Chem., 1992, 57:2455
55　Collins P M, Premaratne P, Manro A, Hussain A. Tetrahedron Lett., 1989, 30:4721
56　Deslongchamps P. Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry. Oxford: Pergaman Press, 1983, 324
57　Daslongchamps P, Moreau C. Can. J. Chem., 1971, 49:2465
58　Capon B, Grieve D M A. Tetrahedron Lett., 1982, 23:4823
59　Angyal S J, James K. Aust. J. Chem., 1970, 23:1209
60　Remy G, Cottier L, Descotes G. Can. J. Chem., 1980, 58:2660
61　Kovac P, Edgar K J. J. Carbohydr. Chem., 1988, 7:1
62　Schuerch C. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1981, 39:157
63　Gerny M, Stanek Jr J. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1977, 34:23
64　Davis M, Pettett M, Scanlon D B. Aust. J. Chem., 1978, 31:1151
65　Frechet J, Schuerch C. J. Am. Chem. Soc., 1969, 91:1161
66　Sondheimer S J, Yamaguchi H, Schuerch C. Carbohydr. Res., 1979, 74:327
67　Yamaguchi H, Schuerch C. Carbohydr. Res., 1980, 81:192
68　Lemiux R U, Howard J. Methods Carbohydr. Chem., 1963, 2:400
69　Halcomb R L, Danishefsky S J. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111:6661
70　Dushin R G, Danishefsky S J. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114:3471, 4518
71　Randolph J T, Danishefsky S J. J. Am. Chem. Soc., 1995, 117:5693
72　Kwon O, Danishefsky S J. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120:1588
73　Du Y, Kong F. J. Carbohydr. Chem., 1995, 14:341
74　Liu J, Kong F. Carbohydr. Res., 1993, 240:295
75　Yang G, Kong F. Carbohydr. Lett., 1994, 1:137
76　Du Y, Mao W, Kong F. Carbohydr. Res., 1996, 282:315
77　Kong F, Du J. Carbohydr. Res., 1987, 162:217
78　Yang G, Kong F. J. Carbohydr. Chem., 1992, 11:595

79 Du Y, Kong F. Carbohydr. Res., 1995, 275:413
80 Chen Q, Kong F. Carbohydr. Res., 1993, 240:107
81 Yang G, Kong F. Carbohydr. Res., 1994, 258:49
82 Yang G, Kong F. J. Carbohydr. Chem., 1994, 13:909
83 Du Y, Kong F. Tetrahedron Lett., 1995, 36:427
84 Wu E, Wu Q. Carbohydr. Res., 1993, 250:327
85 Ding X, Kong F. Carbohydr. Res., 1996, 286:161
86 Ning J, Kong F. J. Carbohydr. Chem., 1997, 16:311
87 Ning J, Kong F. Carbohydr. Res., 1997, 300:355
88 Ning J, Kong F. J. Carbohydr. Chem., 1998, 17:993
89 Ning J, Kong F. Bioorg. Med. Chem. Lett., 1997, 7:2941
90 Sharkey P F, Schuerch C. Carbohydr. Res., 1981, 96:223
91 Trumbo D L, Schuerch C. Carbohydr. Res., 1985, 135:195
92 Chen Q, Kong F. Carbohydr. Res., 1996, 283:207
93 Kong F, Schuerch C. Carbohydr. Res., 1983, 112:141
94 Good F, Schuerch C. Carbohydr. Res., 1984, 125:165
95 Fried J, Hallinan A, Szwedo M J. J. Am. Chem. Soc., 1984, 106:3871
96 Bhagwat S S, Hamann P R, Still W C. J. Am. Chem. Soc., 1985, 107:6372
97 Kong F, Lu D, Zhou S. Carbohydr. Res., 1990, 198:141
98 Yang C, Kong F, Cao L. J. Carbohydr. Chem., 1992, 11:379
99 Wu X, Kong F. Carbohydr. Res., 1992, 224:75
100 Gan Z, Kong F. Carbohydr. Lett., 1994, 1:27
101 Gan Z, Kong F. Carbohydr. Res., 1995, 270:211
102 Wu X, Kong F, Lu D. J. Carbohydr. Chem., 1991, 10:363
103 Yang G, Kong F. Carbohydr. Res., 1998, 312:77
104 Wu E, Kong F. Carbohydr. Res., 1987, 161:235
105 Du Y, Kong F. Carbohydr. Res., 1995, 275:259
106 Kong F, Schuerch C. Macromolecules, 1984, 17:983
107 Good F, Schuerch C. Macromolecules, 1985, 18:595
108 Micheel F, Kreutzer U. Tetrahedron Lett., 1969, 10:1459
109 Lops J, Schuerch C. J. Org. Chem., 1965, 30:3951
110 Dessinges A, Castillon S, Olesker A, Thang T T, Lukacs G. J. Am. Chem. Soc., 1984, 106:450
111 Uryu T, Yamanouchi J, Kato Y, Higuchi S, Masuzaki K. J. Am. Chem. Soc., 1983, 105:6865
112 Uryu T, Yamanouchi J, Masuzaki K. Macromolecules, 1983, 16:320
113 Wander J D, Horton D. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1976, 32:15
114 The Carbohydrates (eds W. Pigman; D. Horton). Vol. 1B, New York: Academic Press, 1980, 799
115 Wolfrom M L, Thompson A. Methods Carbohydr. Chem., 1963, 2:427
116 Ferrier R J, Hatton L R. Carbohydr. Res., 1968, 6:75
117 Pacsu E. Methods Carbohydr. Chem., 1963, 2:354
118 Miljkovic M, Dropkin D, Hagel P, Habash-Marino M. Carbohydr. Res., 1984, 128:11
119 Ferrier R J. Glycoconjugate J., 1987, 4:97

120 Wolfrom M L, Groebke W. J. Org. Chem., 1963, 28:2986
121 Von Friedrich W, Ziemann H. Liebigs Ann. Chem., 1962, 657:179
122 Dasgupta F, Garegg P J. Carbohydr. Res., 1990, 202:225
123 Garegg P J. Chem. Br., 1990, 669
124 Hanessian S, Bacquet C, Lehong N. Carbohydr. Res., 1980, 80:C17
125 Chen Q, Kong F. Carbohydr. Res., 1995, 272:149
126 Ding X, Yang G, Kong F. Carbohydr. Res., 1998, 310:135
127 Zuurmont H M, van der Klein P A M, van der Marel G A, van Boom J H. Tetrahedron Lett., 1992, 33:2063
128 Marra A, Sinay P. Carbohydr. Res., 1990, 195:303
129 Lonn H, Stenvall K. Tetrahedron Lett., 1992, 33:115
130 Ray A K, Nilsson U, Magnusson G. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114:2256
131 Somsak L, Ferrier R J. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1991, 49:37
132 Ferrier R J, Fumeaux R H. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1977, 1993
133 Amatore C, Jutand A, Mallet J, Meyer G, Sinay P. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1990, 718
134 Sinay P. Pure Appl. Chem., 1991, 63:519
135 Kahne D, Walker S, Cheng Y, Engen D V. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111:6881
136 Raghavan S, Kahne D. J. Am. Chem. Soc., 1993, 115:1580
137 Beau M-J, Sinay P. Tetrahedron Lett., 1985, 26:6185, 6189, 6193
138 Lesimple P, Beau M-J, Sinay P. Tetrahedron Lett., 1986, 27:6201
139 Watanabe Y, Ueno Y, Araki T, Endo T, Okawara M. Tetrahedron Lett., 1986, 27:215
140 Collins P M, Whitton B R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1974, 1069
141 Kahne D, Yang D, Lim J J, Miller R, Paguaga E. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110:8716
142 Ferrier R J, Furneaux R H. Carbohydr. Res., 1977, 57:73
143 Ingles D L. Aust. J. Chem., 1959, 12:97
144 The Carbohydrates (eds W. Pigman; D. Horton). Vol. 1B, New York: Academic Press, 1980, 881
145 Capon B, Connett B E. J. Chem. Soc., 1965, 4497
146 Gordon D M, Danishefsky S J. Carbohydr. Res., 1990, 206:361
147 Nicolaou K C, Chucholowski A, Dolle R E, Randall J. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1984, 1155
148 Aebischer B M, Hanssen H W, Vassela A T, Schweizer W B. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1982, 2139
149 De Mayo P. Molecular Rearrangement, Part 2, New York: Wiley-Interscience, 1964, 709
150 Ellis G P. Adv, Carbohydr. Chem., 1959, 14:63
151 Ledl F, Schlecher E. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1990, 29:565
152 Linek K, Defaye J A. Carbohydr. Res., 1987, 164:195
153 Kunz H, Sager W. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1987, 26:557
154 Laschat S, Kunz H. Synthesis, 1992, 90
155 Finch P, Merchant Z M. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1982, 199
156 Weitz D J, Bednarski M D. J. Org. Chem., 1989, 54:4957
157 The Carbohydrates (eds W. Pigman; D. Horton). Vol. 1B, New York: Academic Press, 1980, 929
158 Vasella A. Pure Appl. Chem., 1991, 63:507

159 Vasella A, Voeffray R. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1981, 97
160 Aebischer B, Vasella A. Helv. Chim. Acta, 1983, 66:789
161 Aebischer B, Bier J H, Prewo R. Helv. Chim. Acta, 1982, 65:2251
162 Williams J M. Carbohydr. Res., 1983, 117:89
163 Heathcock C H, Young S D, Hagen J P. J. Org. Chem., 1980, 45:3846
164 McGorvey G J, Kimura M, Oh T. J. Carbohydr. Chem., 1984, 3:125
165 Fronza G, Fuganti C, Grasselli P. Tetrahedron Lett., 1982, 23:4143
166 Mukaiyama T, Yamada T, Suzuki K. Chem. Lett., 1983, 5
167 Still W C, McDonaldIII J H. Tetrahedron Lett., 1980, 21:1031
168 Horton D, Tronchet J M J. Carbohydr. Res., 1966, 2:315
169 Buchanan J G, Dunn A D, Edgar A R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1975, 1191
170 Buchanan J G, Dunn A D, Edgar A R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1976, 68
171 Pigman W, Horton D. The Carbohydrates, Vol. 1A, New York: Academic Press, 1972, 133
172 Sowden J C. Adv. Carbohydr. Chem., 1951, 6:291
173 Wolfrom M L, Crum J D, Miller J B, Weisblat D I. J. Am. Chem. Soc., 1959, 81:243
174 Comprehensive Organic Synthesis (ed. B. Trost), Vol. 1, Pergamon Press, Oxford, 1991, p. 125
175 Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edn. Cambridge: Cambridge University Press, 1986, 125
176 Zhdanov Y A, Alexeev Y E, Alexeeva A G. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1972, 27:227
177 Webb T H, Thomasco L M, Schlachter S T, Gaudino J J, Wilcox C S. Tetrahedron Lett., 1988, 29:6823
178 Collins P M, Overend W G, Shing T S. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1982, 297
179 Davidson A H, Hughes L R, Qureshi S S, Wright B. Tetrahedron Lett., 1988, 29:693
180 Kochetkov N K, Cmitriev B A. Tetrahedron, 1965, 21:803
181 Hough L, Jones J K N. Adv. Carbohydr. Chem., 1956, 11:185
182 Pigman W, Horton D. The Carbohydrates, Vol. 1B, New York: Academic Press, 1972, 479
183 Wolfrom M L, Thompson A. Methods Carbohydr. Chem., 1963, 2:65
184 Green J W. Adv. Carbohydr. Chem., 1948, 3:129
185 Pigman W, Horton D. The Carbohydrates, Vol. 1B, New York: Academic Press, 1980, 1101
186 Pigman W, Horton D. The Carbohydrates, Vol. IIB, New York: Academic Press, 1970, 739
187 Kuzuhara H, Fletcher H G. J. Org. Chem., 1967, 32:2531
188 Hanessian S, Wong DH, Therien M. Synthesis, 1981, 394
189 Isbell H S, Frush H L. Methods Carbohydr. Chem., 1963, 2:16
190 Brown J M, Conn A D, Pilcher G, Leitao M L P, Yang M. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1989, 1817
191 Kohn P, Samaritano R H, Lemer L M. J. Am. Chem. Soc., 1965, 87:5475
192 Yoshimura J, Tamaru M. Carbohydr. Res., 1979, 72:C9
193 Yoshimura J, Tamaru M. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1980, 53:3687
194 De Ledercremer R M, Varela O. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1994, 50:125
195 Horito S, Asano K, Umemura K, Hashimoto H, Yoshimura J. Carbohydr. Res., 1983, 121:175
196 Hanessian S, Ugolini A. Carbohydr. Res., 1984, 130:261
197 RajanBabu T V, Reddy G S. J. Org. Chem., 1986, 51:5458
198 Srivastava V.K, Lerner L M. J. Org. Chem., 1979, 44:3368

199 Chapleur Y. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1984, 449
200 Praly J-P, El Kharraf Z, Descotes G J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1990, 431
201 Praly J-P, El Kharaf Z, Descotes G J. Tetrahedron Lett., 1990, 31:4441
202 Praly J-P, Di Stefano C, Descotes G, Faure R. Tetrahedron Lett., 1994, 35:89
203 Briner K, Vasella A. Helv. Chim. Acta, 1989, 72:1371
204 Vasella A, Waldraff C A A. Helv. Chim. Acta, 1991, 74:585
205 Vasella A, Uhlmann P, Thilgen C. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1992, 31:1388
206 Briner K, Vasella A. Helv. Chim. Acta, 1992, 75:621
207 Choi S S, Myerscough P M, Fairbanks A J. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1992, 1605
208 Wheatley J R, Bichard C J F, Brown D. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1993, 1065
209 Witty D R, Fleet G W J, Myers P L, Wallis C J. Tetrahedron Lett., 1990, 31:4787
210 Wolfrom M L, Thompson A. Methods Carbohydr. Chem., 1963, 2:21, 24
211 Wolfrom M L, Thompson A. Methods Carbohydr. Chem., 1962, 1:118
212 Fletcher Jr H G. Methods Carbohydr. Chem., 1962, 1:77
213 Schulz M, Berlin P. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1967, 6:950
214 Crich D, Ritchie T J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1990, 945
215 Meheltretter C L. Methods Carbohydr. Chem., 1963, 2:46
216 Speck Jr J C. Adv. Carbohydr. Chem., 1958, 13:63
217 Sowden J C. Adv. Carbohydr. Chem., 1957, 12:35
218 Mizuno T, Weiss A H. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1974, 29:173
219 Huskey W P, Epstain I R. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111:3157
220 Hayes M L, Pennings A J, Serianni A S, Barker R. J. Am. Chem. Soc., 1982, 104:6764
221 Shafizadeh F. Methods Carbohydr. Chem., 1962, 1:377
222 Paulsen H. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1971, 26:127
223 Sowa W. Can. J. Chem., 1972, 50:1092
224 Haynes L J, Newth F H. Adv. Carbohydr. Chem., 1955, 10:207
225 Lemiux R U. Methods Carbohydr. Chem., 1963, 2:221
226 Korytnyk W, Mills J A. J. Chem. Soc., 1959, 636
227 Lemiux R U, Huber G. Can. J. Chem., 1953, 31:1040
228 Conchie J, Levvy G A, Marsh C A. Adv. Carbohydr. Chem., 1957, 12:157
229 Kimura Y, Suzuki M, Matsumoto T. Chem. Lett., 1984, 501
230 Hanessian S, Banoub J. Methods Carbohydr. Chem., 1980, 8:243
231 Mukaiyama T, Shimpuku T, Takashima T. Chem. Lett., 1989, 145
232 Mukaiyama T, Takashima T, Katsurada M. Chem. Lett., 1991, 533
233 Mukaiyama T, Katsurada M, Takashima T. Chem. Lett., 1991, 985
234 Koide K, Ohno M, Kobayashi S. Tetrahedron Lett., 1991, 32:7065
235 Chatterjee S K, Nuhn P. Chem. Commun. 1998, 1729
236 Ferrier R J, Furneaux R H. Carbohydr. Res., 1976, 52:63
237 Lemiux R U, Brice C. Can. J. Chem., 1955, 33:109
238 Kozikowski A P, Sorgi K L, Wang B C, Xu Z. Tetrahedron Lett., 1983, 24:1563
239 Kunz H, Ruck K. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1993, 32:336

240　Niedballa U, Vorbrueggen H. J. Org. Chem., 1974, 39:3654

241　Wang W, Kong F. Carbohydr. Res. 1998, 317:117

242　Wang W, Kong F. J. Org. Chem. 1998, 63:5744

243　Wang W, Kong F. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1999, 38:1247

244　Wang W, Kong F. J. Carbohydr. Chem., 1999, 18:451

245　Kong F. Curr. Org. Chem., 2003, 7:841

246　Zeng Y, Ning J, Kong F. Tetrahedron Lett., 2002, 43:3729

247　Zhu Y, Kong F. Synlett, 2000, 1783

248　Zhu Y, Kong F. Synlett, 2001, 1217

249　Chen L, Zhu Y, Kong F. Carbohydr. Res., 2002, 337:383

250　Backinowski L V, Kochetkov N K. Bioorg. Khim. (USSR) 1983, 9:1089

251　Kochetkov N K, Malysheva N N, Klimov E M. Bioorg. Khim. (USSR) 1985, 11:391

252　Bochkov A F, Obruchnikov I V, Kalinevich V M, Kochetkov N K. Tetrahedron Lett., 1975, 16:3403

253　Kochetkov N K, Ott A Y. Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 1984, 2358

254　Backinowsky L V, Oseledchik T A, Kochetkov N K. Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 1981, 1387

255　Kochetkov N K, Klimov E M. Tetrahedron Lett., 1981, 22:337

256　Kochetkov N K. Tetrahedron, 1987, 2389

257　Schmidt R R, Toepfer A. Tetrahedron Lett., 1991, 32:3353

258　Schmidt R R, Gaden H, Jatzke H. Tetrahedron Lett., 1990, 31:327

259　Yu B, Tao H. Tetrahedron Lett., 2001, 42:2405

260　Tamura K, Mizukami H, Maeda K, Watanabe H, Uneyama K. J. Org. Chem., 1993, 58:32

261　Yu B, Tao H. Tetrahedron Lett., 2001, 42:2405

262　Eby R, Schuerch C. Carbohydr. Res., 1974, 34:79

263　Rhachaman E S, Eby R, Schuerch C. Carbohydr. Res., 1978, 67:147

264　Hashimoto S, Yanagiya Y, Nonda T, Harada H, Ikegami S. Tetrahedron Lett., 1992, 33:3523

265　Micheel F, Klemer A. Adv. Carbohydr. Chem., 1961, 16:85

266　Penglis A A E. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1981, 38:195

267　Tsuchiya T. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1990, 48:91

268　Paulsen H. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1982, 21:155

269　Paulsen H. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1990, 29:823

270　Paulsen H. Chem. Soc. Rev., 1978, 7:423

271　Igarashi K. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1977, 34:243

272　Lindberg B. Acta Chem. Scand., 1949, 3:151

273　Petitou R. Bull. Soc. Chim. Fr., 1936, 3:277

274　Reynolds D.D, Evans W L. J. Am. Chem. Soc., 1938, 60:2559

275　Jacquinet J, Duchet D, Sinay P. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1981, 326

276　Paulsen H, Kolar C, Stenzel W. Chem. Ber., 1978, 111:2370

277　Banoub J, Boullanger P, Lafont D. Chem. Rev., 1992, 92:1167

278　Matta K L, Bahl O P. Carbohydr. Res., 1972, 21:460

279　El-Sokkary R I, Bassily R W, Youssef R H, Nashed M A. J. Carbohydr. Chem., 1998, 17:267

280　Bundle D R, Josephson S. Can. J. Chem., 1979, 57:662

281　Liptak A, Nanasi A P, Wagner N-H. Tetrahedron, 1980, 36:1261
282　Horton D. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1961, 47:700
283　Igarachi K, Irisawa J, Honma T. Carbohydr. Res., 1975, 39:341
284　Lemieux R U, Hendriks K B, Stick R V, James K. J. Am. Chem. Soc., 1975, 97:4056
285　Hendriks K B, Stick R V. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1985, 104:171
286　James K. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1987, 106:596
287　Hay G W. Carbohydr. Res., 1982, 103:C7
288　Frank B, Ole H. Synlett, 1992, 759
289　Barresi F, Hindsgaul O. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113:9376
290　Ito Y, Ogawa T. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1994, 33:1765
291　Bols M. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1992, 913
292　Mazurek M, Perlin A S. Can. J. Chem., 1965, 43:1918
293　Lemieux R U, Morgan A R. Can. J. Chem., 1965, 43:2199
294　Kochetkov N K, Khorlin A J, Bochkov A F. Tetrahedron, 1967, 23:693
295　Hanessian S, Banoub J. Carbohydr. Res., 1975, 44:C14
296　Sharma K. Chem. Ind., 1954, 20
297　Bognar R, Nanasi P. J. Chem. Soc., 1955, 185
298　Kennedy J F. Carbohydrate Chemistry, Oxford: Oxford University Press, 1988, 134
299　Paul B, Korytnyk W. Carbohydr. Res., 1978, 67:457
300　Bonner W A, Kahn J E. J. Am. Chem. Soc., 1951, 73:2241
301　Hanessian S, Pernet A G. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1976, 33:111
302　Helferich B, Bettin K L. Chem. Ber., 1961, 94:1159
303　Adams R R, Whitmore F C. J. Am. Chem. Soc., 1945, 67:1759
304　Buchanan J G, Edgar A R, Power M J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1974, 1943
305　Pernet A G, Ogawa T, Hanessian S. Tetrahedron Lett., 1973, 14:3547
306　James S R. J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides, 1979, 6:417
307　Fletcher Jr H G. Methods Carbohydr. Chem., 1963, 2:197
308　de Raadt A, Ferrier R J. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1987, 1009
309　de Raadt A, Ferrier R J. Carbohydr. Res., 1991, 216:93
310　Kocienski P, Pant C. Carbohydr. Res., 1982, 110:330
311　Praly J-P. Tetrahedron Lett., 1983, 24:3075
312　Giese B. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1989, 28:969
313　Giese B, Kopping B. Tetrahedron Lett., 1989, 30:681
314　Giese B, Dupuis J, Leising M, Nix M, Lindner H J. Carbohydr. Res., 1987, 171:329
315　Adlington R M, Baldwin J E, Kozyrod R P. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1983, 944
316　Keck G E, Enholm E J, Yetes J B, Wiley M R. Tetrahedron, 1985, 41:4079
317　Korth H, Sustmann R, Dupuis J, Giese B. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1986, 1453
318　Rychnovsky S D, Powers J P, LePage T J. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114:8375
319　Giese B. Adv. Phys. Org. Chem., 1988, 24:113
320　Mukaiyama T, Hashimoto Y, Shoda S. Chem. Lett., 1983, 935
321　Nicolaou K C, Dolle R E, Chucholowski A, Randall J. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1984, 1153

第3章　糖的非端基碳原子的反应和产物

3.1　引　　言

3.1.1　概述

很多反应能在糖的非端基的碳原子上发生，产生很多化合物，它们往往被统称为糖的修饰物或衍生物。而很多糖的衍生物与天然的产物有密切的关系，这些化合物包括糖的羟基被不同基团取代的产物，如被氢、氨基、硫醇、卤素或烷基取代(见图3.1a，X = H，NH_2，SH，Cl，Me)。当形成新的C—C键时，C—H键上的H原子被取代，得到稳定的化合物(见图3.1b，X = Me)。此外，羟基还能被分子内取代，得到缩水内醚糖(见图3.1c)。如果环上的氧原子参与了分子内的取代反应，环的大小还会发生变化(见图3.1d)。同样，如果环上的碳原子参与了分子内的取代反应，环就会缩小，并得到支链的糖(见图3.1e)。

羟基的氧化给出羰基化合物(见图3.1f)，而消除反应一般给出烯或烯醇或烯二醇(见图3.1g)，所有这些化合物都能进行加成反应，得到饱和的化合物。

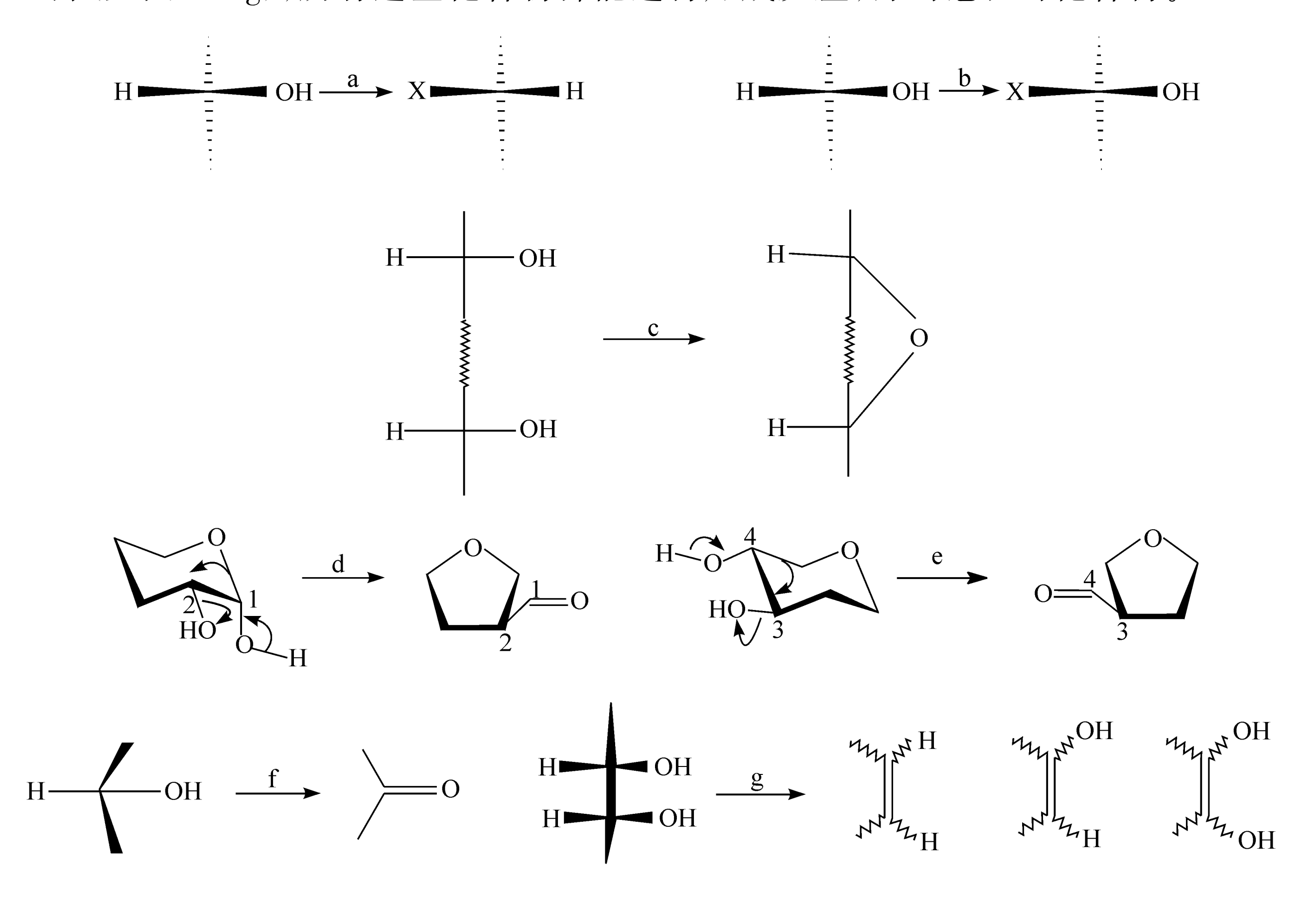


图3.1　糖的非端基的碳原子上的反应

本章将逐一讨论图 3.1 所示的各种反应，首先要讨论最常用反应的一般特征，特别是 3.1a 所涉及的反应。亲核的取代反应及环氧化合物的开环也是要论及的题目。

3.1.2 离去基团的亲核取代

在吡喃糖和呋喃糖端基的离去基团很容易被亲核试剂取代，通常是经过单分子的机制，而在环上其他二级碳原子的取代反应就没那么容易，一般都要经过 S_N2 的机制[见图 3.2(b)]，S_N1 的机制很不适合这类反应，因为邻位碳上的吸电子的含氧的基团会使产生的阳离子 **3.1** 很不稳定[见图 3.2(a)]，一级碳上由于空间位阻相对较小，其取代反应，比相应的二级碳上的取代快得多。

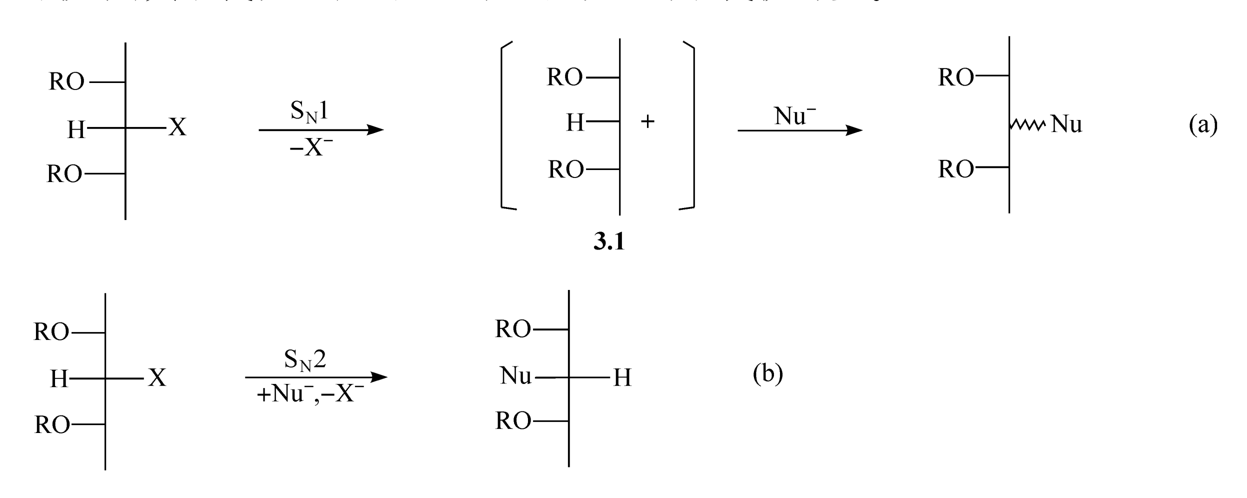


图 3.2 亲核取代反应

大多数取代反应的条件是典型的、S_N2 反应的条件。强的亲核试剂以及既能溶解底物，又能溶解亲核试剂的高沸点的溶剂是首选。常常应用非质子的溶剂，如经常用丙酮、丁酮，以及高沸点的酮，但是用这些溶剂，往往只能进行一级碳的取代反应，二级碳上的取代要在一些高沸点溶剂中进行，如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基硫氧化物(DMSO)、六甲基磷酸三酰胺(HMPIT)等，取代反应之所以在这些溶剂中发生，是由于非质子的溶剂加速了阴离子的亲核的取代反应，因为它们不会像质子溶剂那样，以氢键包围亲核的阴离子，阴离子像被牢笼锁住一样，影响其活性。另外，这些非质子溶剂有高的介电常数，能最大限度地降低离子的聚集，从而保证最大的亲核性[1]。

虽然很多离去基团在脂肪族有机化学的反应中都有应用，但是显而易见的是，仅仅是那些涉及 C—O 键断裂的反应，在糖化学中才是最重要的。在这方面磺酸基团特别有价值，如下面所要论述的，它一般用于某个指定碳原子的构型转换，而所用的取代基团可以是各种各样的[2]。甲磺酰基和对甲苯磺酰基是最常用的，但是有时取代这些酯基的反应进行得很慢，而相应的三氟甲磺酰基，作为离去基团能

很有效地进行取代反应。

取代反应同样能用三苯基磷与一个亲电的活化剂，将糖醇原地转化为烷氧基磷的阳离子，并由此引发取代反应，这类反应可用通用的方程式表示如下。在温和的条件下，亲核试剂很容易攻击这些盐，同时发生三苯基磷氧化物的取代，从而提供了生成新的糖碳键的一个重要方法。

$$Ph_3P + EY \underset{+Y^-}{\overset{-Y^-}{\rightleftharpoons}} Ph_3\overset{+}{P}E \xrightarrow[-EH]{ROH} RO\overset{+}{P}Ph_3 \xrightarrow{Z^-} RZ + Ph_3P{=}O$$

$EtO_2C-\overset{-}{N}-N(CO_2Et)-\overset{+}{P}Ph_3$

3.2

Mitsunobu 反应是这些反应中著名的一个[3]，它用偶氮二羧酸二乙酯（DEAD）作为活化剂，它与三苯基磷反应，得到 **3.2**，接着与醇反应，得到烷氧基三苯基磷的阳离子，应用此方法来合成各种修饰的糖将在 3.1.2 节中讨论。

3.1.2.1　没有邻基参与情况下的磺酸酯基的取代

(1) 一级羟基的磺酸酯基的取代

吡喃糖和呋喃糖一级羟基的磺酸酯基的取代是很容易进行的反应。例如，当用碳酸钾或碘化钠处理 2,3,4,6-四-*O*-甲磺酰基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷的时候，只有 6-位的甲磺酰基被取代[4]，这个反应已经得到了广泛的应用，用以改变一级羟基的取代。

（反应式：中间为 2,3,4,6-四-O-甲磺酰基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷（OMs, MsO, MsO, MsO, OMe）；向左：KOAc,AcOH, Ac_2O,回流 → 6-OAc 产物（OAc, MsO, MsO, MsO, OMe）；向右：NaI, Me_2CO, 回流 → 6-碘代产物（I, MsO, MsO, MsO, OMe））

但是，在吡喃糖中一级磺酸酯基的取代，对远离反应中心的结构变化仍然敏感。例如，C-4 的直键的取代物对这个反应就有滞缓作用，如当用碘化钠在上面反应式的条件下，与 2,3,4-三-*O*-甲基-6-*O*-甲磺酰基-α-D-半乳吡喃糖甲基苷（**3.3**）反应，使其转化为 6-脱氧-6-碘代的化合物 **3.4** 时，反应进行得很慢，葡萄糖构型的类似物反应进行的也不快[5]。在半乳糖和葡萄糖的构型中，延着 C-5—C-6 键的旋转异构体的优势构象，应该是像在结构式 **3.5** 中描述的一样，即亲核试剂 X^- 接近的途径，应该是与 C-6—OTs 键在一条直线上，它将受到 B 基团的干扰，在半乳糖化合物中，这是一个甲氧基，在葡萄糖化合物中是一个氢，对半乳糖，直立键取代物与 X^- 的相互作用比在葡萄糖类化合物的大，因而反应更慢[6]。

3.3 3.4 3.5

(2) 吡喃糖的二级磺酸酯的取代

用比取代一级磺酸酯更激烈的条件,C-3 和 C-4 的磺酸酯基才能被取代。例如,用苯甲酸酯离子在加热的(140℃)二甲基甲酰胺(DMF)中,与 2,3-二-O-苯甲酰基-4,6-二-O-对甲苯磺酰基-α-D-半乳吡喃糖甲基苷(**3.6**)反应,得到 2,3,4,6-四-O-苯甲酰基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷(**3.7**)[7]。用叠氮离子、硫苯甲酰酸离子以及卤素离子的取代将分别在 3.3.1 节、3.4.1 节及 3.5.1 节中讨论。

3.6 3.7

可以预期,这些取代反应活性的差别依赖于离去基团的方向,当离去基团处于直立键上时,具有环己烷固定构象的糖的对甲苯磺酸酯及卤代物,其双分子取代反应进行的快。在吡喃糖的反应中,也观察到类似的现象,2,3-二-O-苄基-4-脱氧-4-碘-6-脱氧-α-D-葡萄糖甲基苷(**3.8**)及 2,3-二-O-苄基-4-脱氧-4-碘-6-脱氧-α-D-半乳吡喃糖甲基苷(**3.9**),在用同位素 $Na^{131}I$、丙酮中处理时,能够互相转化,得到一个平衡的混合物,但是半乳糖衍生物 **3.9** 转化为葡萄糖衍生物 **3.8** 的速度,比与此相反的转化快了 2.5 倍[8]。由这个反应能够得出结论,即这些取代反应速率的差别取决于两个反应物的基态能量,因为这两个双分子的反应有相同的过渡态[6]。

3.8 3.9

很多在 C-3 的取代反应,提供了一个由葡萄糖化合物制备稀有的 D-阿罗糖衍生物的方法。这个取代反应和 C-4 的取代反应类似,但是,在 3,4-二磺酰基的葡萄吡喃糖苷在进行取代反应时,4-位的选择性取代发生了(见 4.3.6 节)。用阴离子的亲核试剂取代平伏键的、C-3 或 C-4 的离去基团时,如果在 β-位有一个反式的直

立键取代物时，这个取代会被严重的滞缓。例如，用苯甲酸的离子取代 1,2,4,6-四-*O*-苯甲酰基-3-*O*-对甲苯磺酰基-β-D-葡萄吡喃糖(**3.10**)的对甲苯磺酸酯时，反应进行的很快，得到全苯甲酰化的糖 **3.11**，但是如果用 α-的异构体 **3.12** 进行反应，磺酸酯的取代反应就不发生，因为在这种情况下，苯甲酸酯的离子在接近 C-3 时，受到在 β位 C-1 直立键苯甲酰氧基的阻碍[9]。

OBz, BzO, O, TsO, OBz, BzO
3.10
Bu_4NOBz,
N-甲基吡咯烷酮
OBz, BzO, O, OBz, BzO, BzO
3.11

OBz, BzO, O, TsO, BzO, OBz
3.12
tBu_4NOBz,
N-甲基吡咯烷酮
不反应

用阴离子的亲核试剂取代 C-2 特别困难，可能因为 C-1 连着两个吸电子的氧原子，使离去基团的离去滞缓。这个效应强烈地依赖于 C-1 端基的取向，当 C-3 同样有氧取代基时，C-1 直立键的基团完全阻止了 C-2 的取代反应[10]（由氯取代 α-D-葡萄吡喃糖甲基苷的衍生物中的 2-氯代磺酰氧基[11]是一个例外）。吡喃糖 2-位磺酸酯的一般特性，用下面的几个例子来说明。例如，当用苯甲酸钾在加热到回流的 DMF 中，与 4,6-*O*-苄叉基-3-*O*-甲基-2-*O*-甲磺酰基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷(**3.13**)和 4,6-*O*-苄叉基-3-*O*-甲基-2-*O*-甲磺酰基-α-D-甘露吡喃糖甲基苷(**3.15**)反应，几乎得不到所需要的 2-*O*-苯甲酰基的衍生物 **3.14** 和 **3.16**，这可能是由于反应的过渡态，会导致在端基的直立键取代物与亲核试剂以及离去基团的轨道之间，发生不利的偶极的相互作用，如 **3.17** 中所示[10]。

Ph, O, O, O, MeO, MsO, OMe
3.13
KOBz,DMF,
120 h, 回流
Ph, O, O, O, BzO, MeO, OMe
3.14 (< 5%)

Ph, O, O, O, MsO, MeO, OMe
3.15
KOBz,DMF,
120 h, 回流
Ph, O, O, O, MeO, BzO, OMe
3.16 (< 1%)

3.17

另外,β-葡萄糖的 2-*O*-甲磺酰基的衍生物 **3.18** 及 β-甘露糖的 2-*O*-甲磺酰基的衍生物 **3.20**,在同样的条件甚至更温和些的条件下,用苯甲酸钾处理时,能分别得到满意产率的 2-位苯甲酸酯的产物 **3.19** 及 **3.21**。这可能是由于,在导致生成这些产品的过渡态 **3.22** 中,端基取代物的平伏键的偶极,没有与亲核试剂以及离去基团的轨道平行排列,因此,对取代反应的滞缓作用就很小[11]。

KOBz,DMF, 120 h, 回流

3.18　→　3.19 (62%)

KOBz,DMF 7 h, 回流

3.20　→　3.21 (70%)

3.22

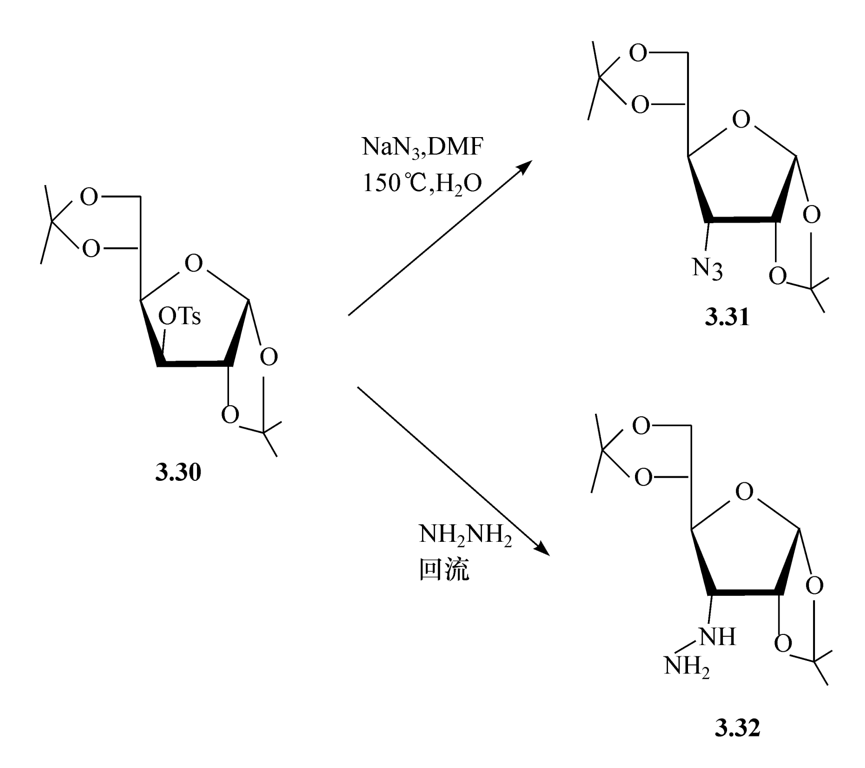
对于 3-位脱氧的吡喃糖的衍生物,取代反应在通常的条件下很容易发生,即使用 α-的糖也能进行。例如,3-脱氧-2-*O*-对甲苯磺酰基-α-吡喃糖苷(**3.23**)能给出 2-叠氮的产物 **3.24**,经转化能得到 **3.25**[12]。

(3) 呋喃糖二级磺酸酯的取代

S_N2 的取代反应,在呋喃环上比在吡喃环上容易发生,这可能是由于在达到 S_N2 的过渡态时,呋喃环上张力的增加较小(见 2.1.1 节)。

呋喃糖环上 C-2 及 C-3 的取代都已经有人作了研究。例如,1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-3-*O*-对甲苯磺酰基-α-D-阿罗呋喃糖(**3.26**)能够转化为 3-叠氮-3-脱氧-葡萄呋喃糖的衍生物 **3.27**[13],也能够转化为 3-氟-3-脱氧-葡萄呋喃糖的衍生物 **3.28**。1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-3-*O*-三氟甲磺酰基-α-D-阿罗呋喃糖(**3.29**),用三(二甲基胺)硫(三甲基硅)二氟化物(TASF)为氟代试剂,也能转化为 **3.28**。但是,如果用葡萄糖的 3-对甲苯磺酰基的衍生物 **3.30**,由于其离去基团处于两个稠合的五元环双环体系的环外(*exo*),取代反应仅在很激烈的条件下发生。例如,要取代 **3.30** 上的对甲苯磺酰基,要用叠氮化钠在二甲基甲酰胺中,加热到 150℃,才能得到 1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-3-叠氮-3-脱氧-α-D-阿罗呋喃糖(**3.31**)[14,15]。但是如果用不带电荷的亲核试剂,如肼,能更容易的取代 **3.30** 中的环外磺酸酯基,得到肼

取代的化合物 **3.32**，所用的条件要温和一些。这可能是由于这些不带电荷的亲核试剂与带电荷的亲核试剂相比，遇到了较小的、来自 C-1 及 C-2 氧原子的静电的排斥力[2,14,15]。



对 3-*O*-三氟甲磺酰基取代的糖，就容易反应得多，即使是对葡萄呋喃糖的衍生物 **3.33**，取代反应也分别能给出碘代阿罗呋喃糖 **3.34**[16]、溴代阿罗呋喃糖 **3.35**[16]、氯代阿罗呋喃糖 **3.36**[16]、氨基阿罗呋喃糖 **3.38**[17]。有时会给出一些烯醇的副产物 **3.37**，其所得到的量取决于所用的亲核试剂和试剂的碱性，在某些条件下，如用三（二甲基胺）硫（三甲基硅）二氟化物 TASF[18] 和 1，5-二氮双环[5.4.0]十一-5-烯（DBU）[19]，可能只得到消除反应的产物 **3.37**（见图 3.3）。在 3.5.1 节中，将讨论 1，2∶5，6-二-*O*-异丙叉基-α-D-葡萄呋喃糖的 3-*O*-羟基的直接取代，以及可能重排的副反应。

呋喃糖衍生物 C-2 的取代，同样受相邻的取代基的立体化学的影响，这可以用 2-*O*-三氟甲磺酰基-α-呋喃糖苷 **3.39** 和 β-的呋喃糖苷 **3.40** 与叠氮离子反应的不同来说明。空间位阻较小的 α-呋喃糖苷 **3.39**，在用叠氮化钠、热的 DMF 中处理时，顺利的转化为 2-叠氮的化合物 **3.41**[20]。与此相反的是，对 β-的呋喃糖苷 **3.40**，亲核试剂对 C-2 的接近要受到甲氧基和 3-苄氧基的阻碍，因此，代替正常取代反应的是分解反应（见图 3.4）。卤素离子也能取代类似于 **3.39** 的三氟甲磺酸酯。另外，C-2 的磺酸酯基也能被不带电荷的肼取代。

Bu$_4$NI,C$_6$H$_6$ 回流

3.34 (84%) + **3.37** (<5%)

Bu$_4$NBr,C$_6$H$_6$ 回流

3.35 (42%) + **3.37** (43%)

Bu$_4$NCl,C$_6$H$_6$ 回流

3.36 (22%) + **3.37** (62%)

NH$_3$ ClCH$_2$CH$_2$Cl

3.38 (58%)

TASF CH$_2$Cl$_2$ 或者 DBU Et$_2$O

3.37 (83% 或 98%)

3.33

图 3.3　1,2∶5,6-二异丙叉基-3-*O*-三氟甲磺酸基-α-D-葡萄呋喃糖的取代反应

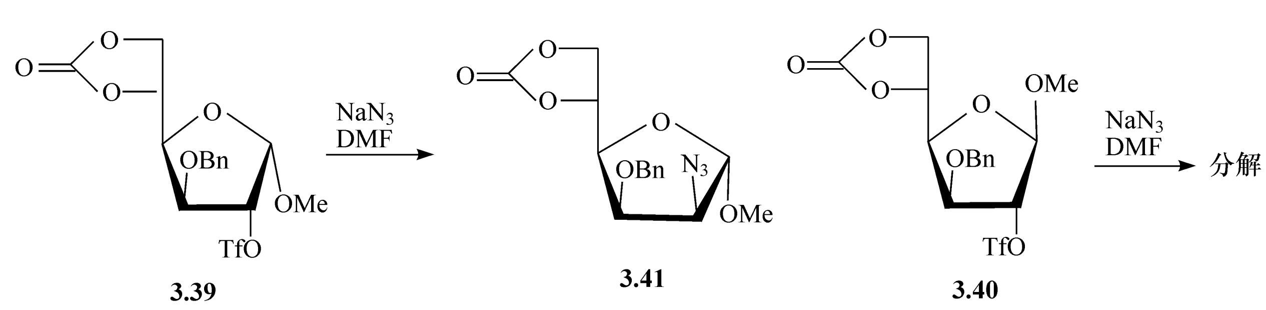


图 3.4　α-和 β-呋喃糖苷的 2 位三氟甲磺酸酯的取代反应

3.1.2.2 在有邻基参与下的磺酸酯的取代

很多取代反应都涉及分子内亲核试剂的参与，得到的产物与直接的分子间反应所得到的产物不同[6,21]。酰基保护基的参与是经常要遇到的，而糖的结构会容许有各种参与，我们将分别论述。羟基的参与涉及缩水内醚糖，环上氧和碳的参与就会发生环大小的变化，将在3.7.1节和3.7.2节中论述。

（1）乙酰胺基的参与作用

在亲核的取代反应中，酰胺基的邻基参与司空见惯。例如，用乙酸钠在乙醇中处理2-*O*-苯甲酰胺基-4，6-*O*-苄叉基-2-脱氧-3-*O*-甲磺酰基-α-D-阿卓吡喃糖甲基苷(**3.42**)，得不到乙酸离子取代磺酸酯的产物。实际发生的是，经由中间产物**3.43**，得到高产率的䏘唑啉**3.44**[22]（见图3.5）。但是，当用碱性更强的乙氧基钠在乙醇中处理**3.42**时，得到两个产物，䏘唑啉**3.44**和*N*-苯甲酰基亚胺**3.46**[23]（见图3.5）。在第一个反应中，䏘唑啉是由非离子化的苯甲酰胺基的羰基的攻击得到的，而在第二个反应中，苯甲酰胺基的离子**3.45**主要是用氮原子攻击，得到主产物**3.46**。当用碱性的亲核试剂时，由酰基氨基的氮进行分子内的攻击更容易发生。

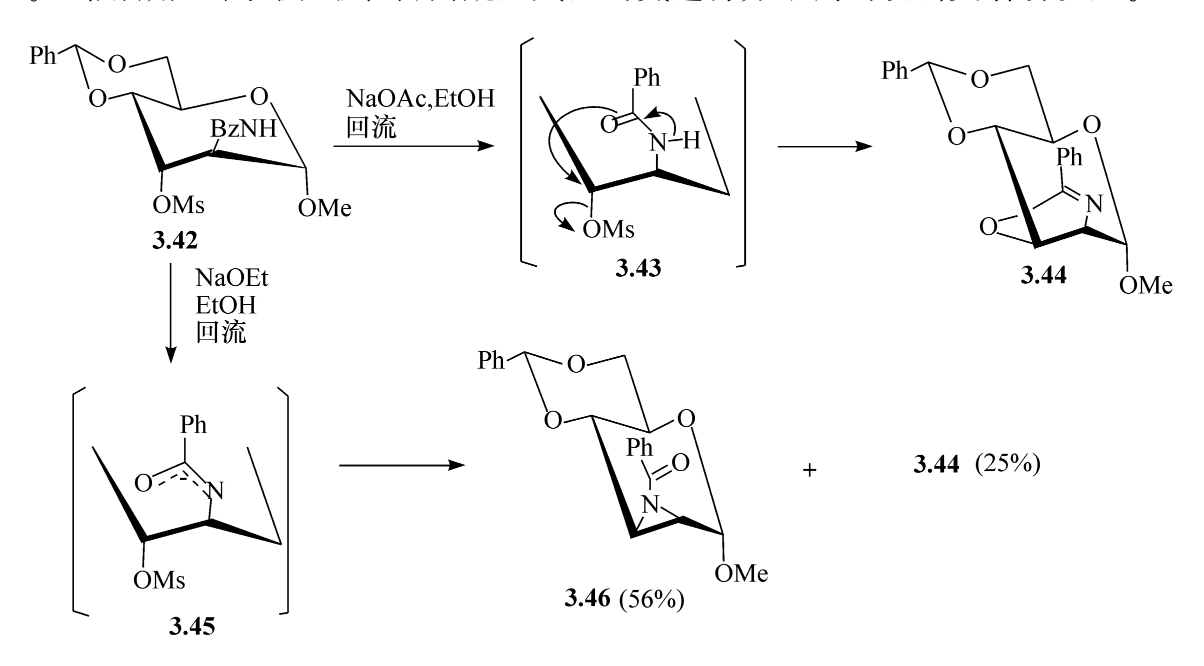


图3.5 2-位有酰胺基时的反应

由化合物**3.42**与乙酸钠反应，得不到任何3-*O*-乙酰基-甘露糖苷的衍生物，可能是由于C-3的离去基团，与C-2的苯甲酰胺基有反式二直立键的相互关系[21]，这是邻基参与作用的理想位置[6]。当两者的关系呈反式二平伏键的相互关系时，外部的亲核试剂能够与苯甲酰胺基竞争，如图3.6所示。例如，2-*O*-苯甲酰胺基-4，6-*O*-苄叉基-2-脱氧-3-*O*-甲磺酰基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷(**3.47**)与乙酸钾反应时，生成约同样量的产物**3.48**和**3.49**，它们分别是由乙酸离子和苯甲酰胺基氧离子的攻击而形成的[24]。当用苄基硫钾与葡萄糖苷**3.47**反应时，不仅得到

3-*S*-苄基-3-硫代阿罗糖苷 **3.50**，胪唑啉 **3.49**，而且也得到了 3-*S*-苄基-3-硫代葡萄糖苷 **3.51**[24]。硫代阿罗糖的衍生物 **3.50** 源于亲核试剂对甲磺酸酯 **3.47** 的直接取代，而它的叉向异构体 **3.51** 则源于苄硫基对胪唑啉离子中间体 **3.52** 的攻击，或对 *N*-苯甲酰基-阿罗糖亚胺中间物 **3.53** 的攻击[21]。

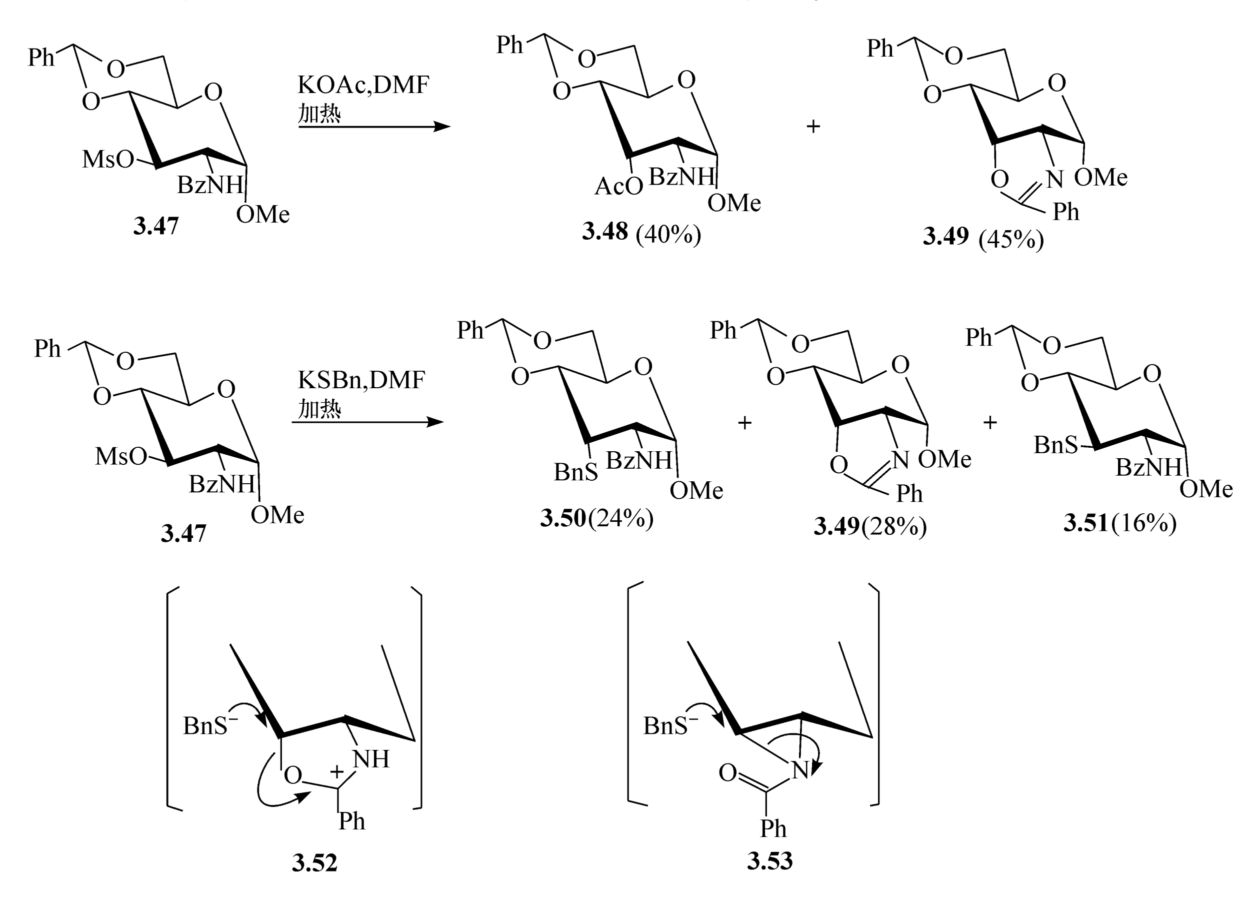


图 3.6　2-位有酰胺基葡萄糖的反应

酰基氨基的参与对氨基糖结构的修饰非常重要，因为通过对它的应用，能够把一个邻位顺式的氨基糖，经过磺酸酯转化为邻位反式的糖，如图 3.7 所示，由 2-*O*-甲磺酰基-4,6-*O*-苄叉基-3-脱氧-3-乙酰胺基-α-D-塔罗吡喃糖甲基苷(**3.54**)，经由胪唑啉离子中间体 **3.55**，就得到 2,3-反式的半乳糖衍生物 **3.56**[25]。

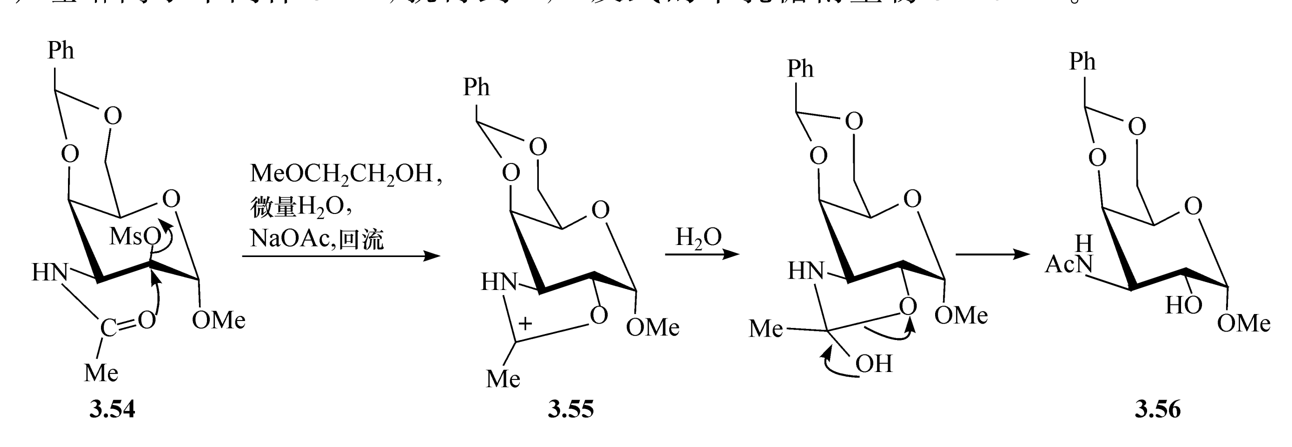


图 3.7　邻位顺式的氨基醇转化为邻位反式的糖

（2）酰氧基的参与

和酰胺基的参与不同，在吡喃糖环中处于合适位置的酰氧基并不经常参与亲核的取代反应。例如，1，2，4，6-四-*O*-苯甲酰基-3-*O*-对甲苯磺酰基-β-D-葡萄吡喃糖与苯甲酸钠反应，在C-3发生取代，得到阿罗糖的衍生物，没有发生相邻的反式的苯甲酰氧基的邻基参与。

OBz　BzO　TsO　O　OBz　OBz　PhCOONa　DMF　OBz　BzO　O　OBz　OBz　BzO

另外，用氟化钠在湿的DMF中处理2-*O*-苯甲酰基-3-*O*-对甲苯磺酰基-β-L-阿拉伯吡喃糖甲基苷（**3.57**），得到混合的顺式的羟基酯**3.59**和**3.60**，它们是由苯甲酰基氧的阳离子**3.58**水解得到的[26]（见图3.8）。氟离子在这个反应中的作用还并不完全清楚，可能是它们能稳定酰氧基的阳离子，但是作为弱的亲核试剂，它们不能通过攻击二级碳原子来打开离子**3.58**。

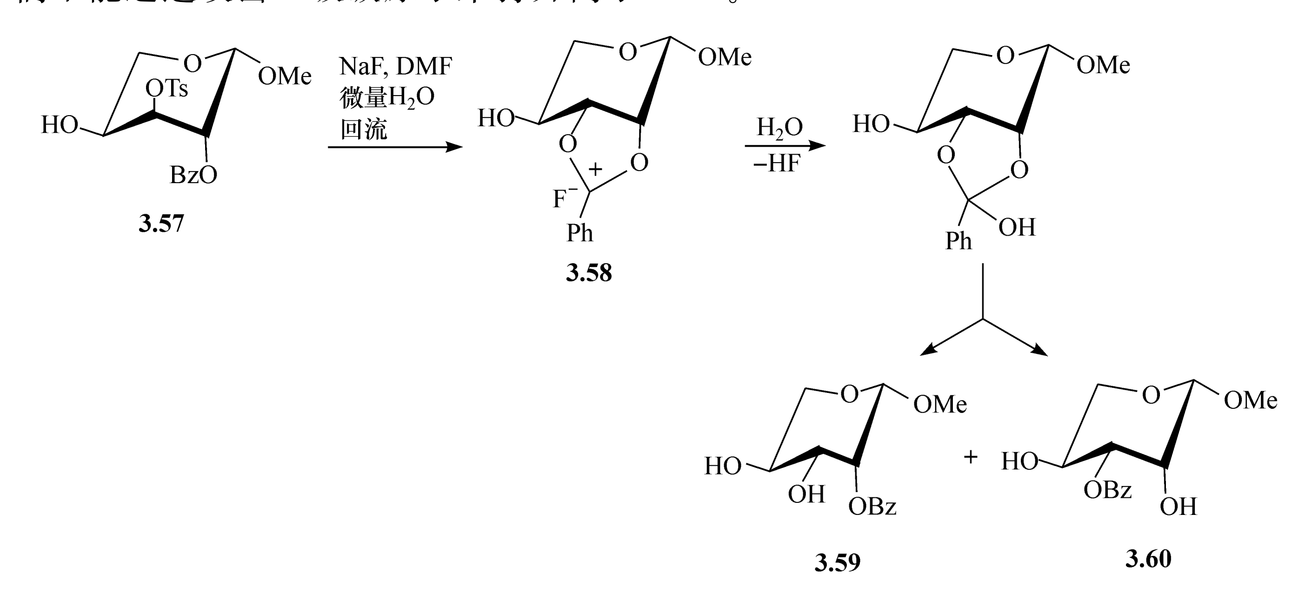


图3.8　邻位反式的糖转化为邻位顺式的糖

氨基甲酸酯的酰氧基也能进行参与，用这个方法能够由β-连接的葡萄糖的衍生物制备难得到的β-连接的甘露糖的衍生物。例如，下面的一个三糖的非还原端的葡糖的衍生物，用这个方法转化为甘露糖的衍生物[27]（见图3.9）。

在这个转化中，中间体可能是Schiff碱，然后转化为碳酸酯的化合物，最后再皂化，得到2-位转位的产物，如图3.10所示。

对于呋喃糖的衍生物，很多亲核的取代反应都有酰氧基的参与。例如，L-核糖的衍生物**3.61**和**3.62**，既能够由L-阿拉伯呋喃糖苷**3.63**制备，也能够由L-木呋喃糖苷**3.64**获取[28]，其中间物也是结构如**3.58**的酰氧基阳离子。

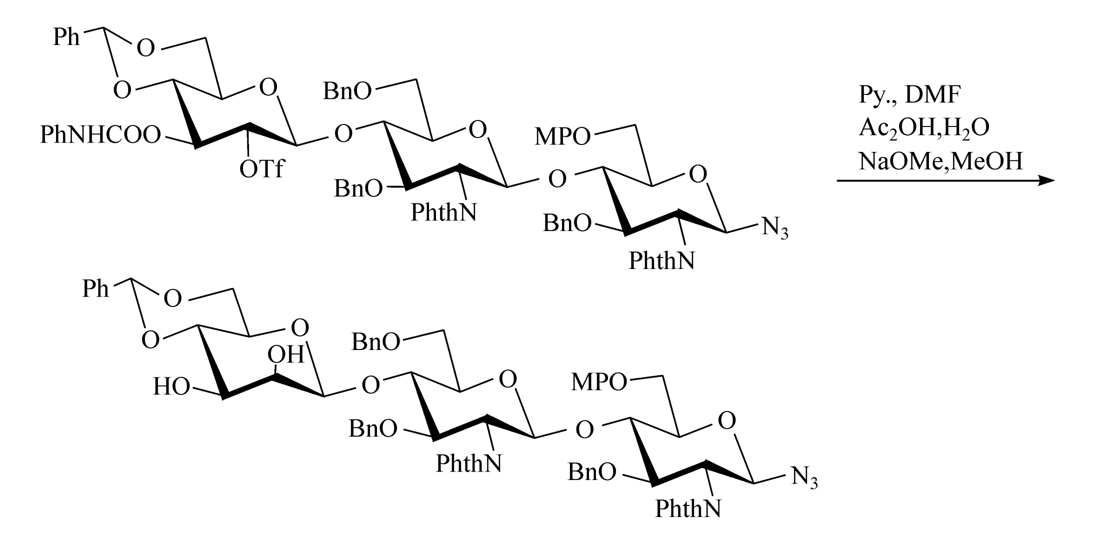


图 3.9　氨基甲酸酯参与的转化

图 3.10　氨基甲酸酯参与的可能机制

NaOBz,DMF
微量H_2O
回流

3.63　3.61　3.62

NaOBz,DMF
微量H_2O
回流

3.64

阿拉伯呋喃糖苷 **3.63** 的反应活性比木呋喃糖苷 **3.64** 低，这是可以预料的，因为取代反应发生在前者的 C-2，对后者是在 C-3，前者的空间位阻更大。在一些特定的情况下，当酰氧基中间体的离子发生亲核的开环时，得到了单一的产物。例

如,3-*O*-乙酰基-6-*O*-苯甲酰基-1,2-*O*-异丙叉基-5-*O*-对甲苯磺酰基-α-D-葡萄呋喃糖(**3.65**)与乙酸的离子反应,得到满意产率的3,6-二-*O*-乙酰基-5-*O*-苯甲酰基-的L-艾杜糖**3.67**的类似物,在反应中,通过苯甲酰氧基的阳离子中间体**3.66**,苯甲酰基由O-6迁移到了O-5[21]。

AcO⁻　BzO　TsO　OAc　O　OAc⁻　Ph　+　OBz　AcO
3.65　**3.66**　**3.67**

3.1.2.3　*在原地活化后的羟基的取代*

用磺酰基氯与糖及它们的衍生物反应,直接得到氯代的糖,这是早期制备这类化合物的方法。在有些情况下,羟基首先被转化为磺酸酯,然后经过S_N1反应,或经过分子间的取代,得到氯代糖。最近,用Vilsmeier亚氨酰基氯试剂(见3.5.1节)能够实现类似的转换,而二乙基胺硫三氟化物(DAST)则用于制备氟代糖。

用三苯基磷和卤素阳离子活化剂,经过烷氧基三苯基磷的阳离子的糖的中间体,能够制备氯代、溴代、氟代糖。Mitsunobu用偶氮二羧酸二乙酯能够产生这些磷阳离子的中间体,已经能用来制备很多修饰的糖,如硫代糖、缩水内醚糖、*O*-糖苷以及卤代的糖。

糖酯也能用三苯基磷、偶氮二羧酸二乙酯和一个酸来制备,因为这些酯化反应能通过取代发生。一级羟基有优先性[3]。例如,2,3-二-*O*-乙酰基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷**3.68**与三苯基磷、偶氮二羧酸二乙酯和苯甲酸反应,得到2,3-二-*O*-乙酰基6-*O*-苯甲酰基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷(**3.69**),产率77%,反应具有S_N2反应的特性。在同样的条件下,D-赤式-己糖苷**3.70**的4-羟基酯化时,发生构型翻转,得到92%的4-苯甲酰基的异构体**3.471**[3]。对C-3很不容易取代的1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-α-D-葡萄呋喃糖,在一般情况下不发生反应,有时仅在C-3的羟基发生苯甲酰化[3]。

OH　O　OAc　HO　OMe　OAc　Ph_3P,DEAD, PhCOOH　OBz　OBn　BzO
3.68　**3.69**　**3.70**　**3.71**

3.1.3　环氧化合物的开环

虽然环氧化合物也属于不容易反应的醚,但是它们具有张力大的三元环的结构,这使它们能进行双分子的亲核的反应[29]。它们能作为合适的前体,转化为很多的糖的衍生物,见图 3.11。

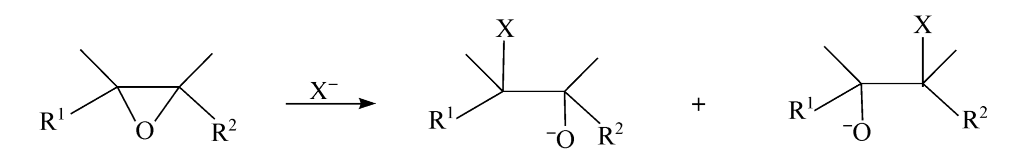
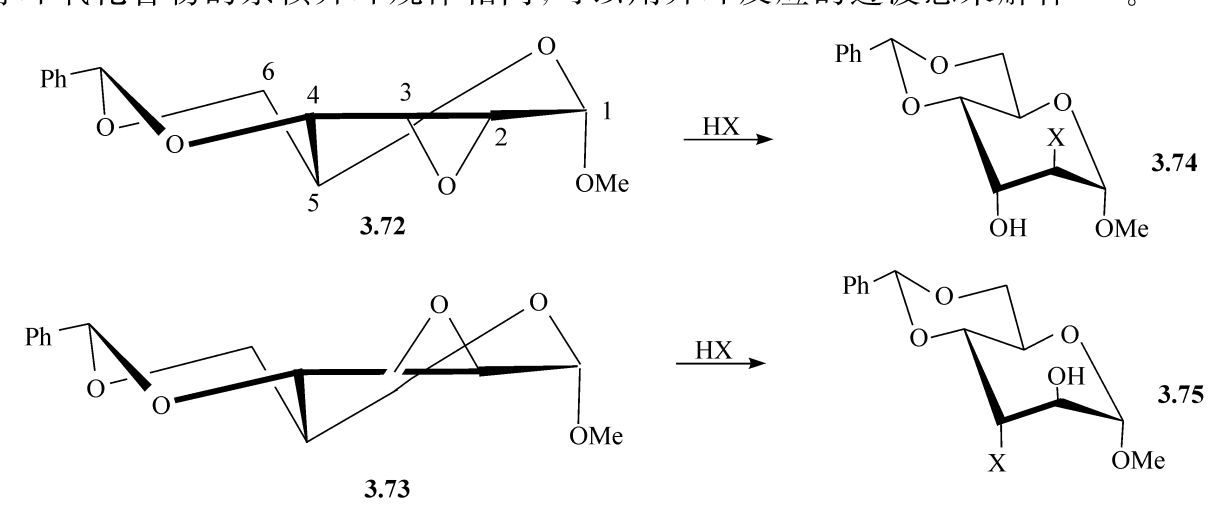


图 3.11　环氧化合物的开环

亲核试剂能打开环氧化合物的环,同时在被攻击的碳原子处发生 Walden 转化,得到的产物具有反式的构型,与 S_N2 反应的机制相同。一般来说,攻击能发生在环氧化合物的任何一个碳原子处,因此,不对称的环氧化合物能产生异构体的混合物。在糖的反应中,同样如此,但是在很多情况下,开环有选择性,有时还是专一的选择性,特别是当环氧环与其他环融合在一起,如与反式的 4,6-*O*-苄叉基融合在一起的环氧化合物的吡喃糖苷 **3.72** 和 **3.73**,在这些化合物中,构象不能自由活动,吡喃环接受半椅式的构象$^0H_5$,由 **3.72** 开环,得到异构体 **3.74**,其直立键的取代基在 C-2,而由 **3.73** 开环,得到异构体 **3.75**,其直立键的取代基在 C-3。这与甾醇环氧化合物的亲核开环规律相同,可以用开环反应的过渡态来解释[29]。



一般的环己烷的环氧化合物的双分子反式开环能够以两种方式进行(见图 3.12),亲核试剂如果攻击位置 1,如 **3.76** 所示,将使氧原子和碳原子都发生反应,使亲核试剂、参与反应碳原子、参与反应氧原子位于同一直线上,如 **3.77** 所示,这是 S_N2 反应的过渡态所需要的,容易地导致生成 1,2-反式的二直立键的化合物。另外,如果亲核试剂攻击位置 2,如 **3.78** 所示,会给出一个不太有利的过渡态,在此过渡态中会产生椅式构象 **3.79**,会使三个反应的原子,偏离一条直线上的几何

形状，因此，由此途径产生的反式二平伏键的产物是不容易得到的。但是，应该注意的是，在柔顺性大的体系中，起初所得到的二直立键的化合物在构象上是不稳定的，有可能发生环的翻转，使得到的基团处于平伏键。

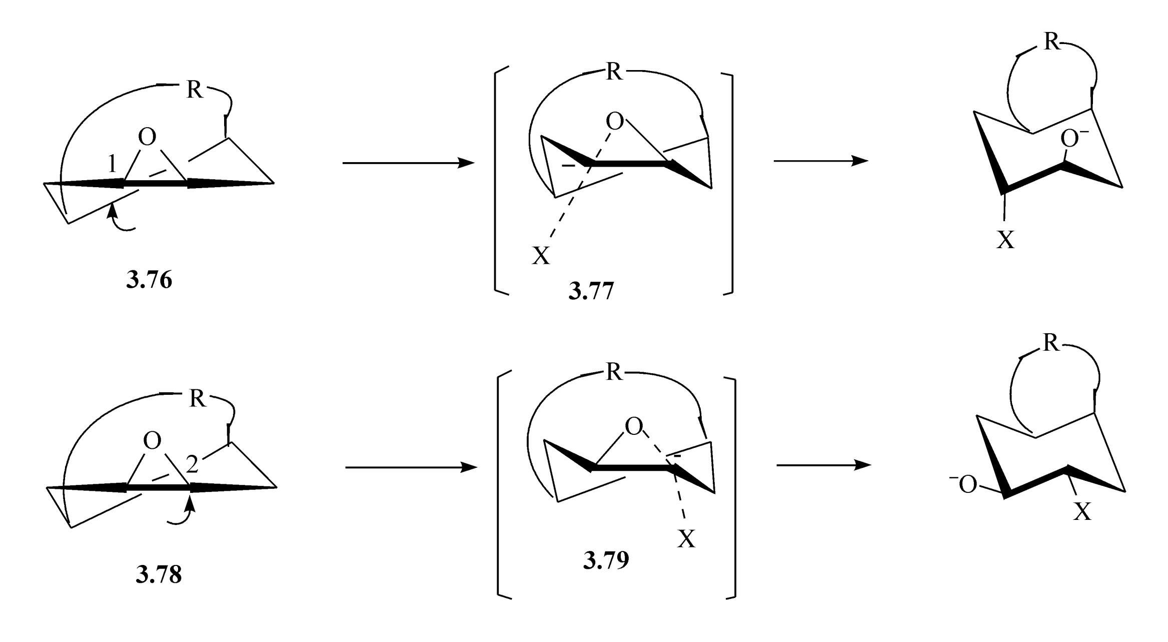
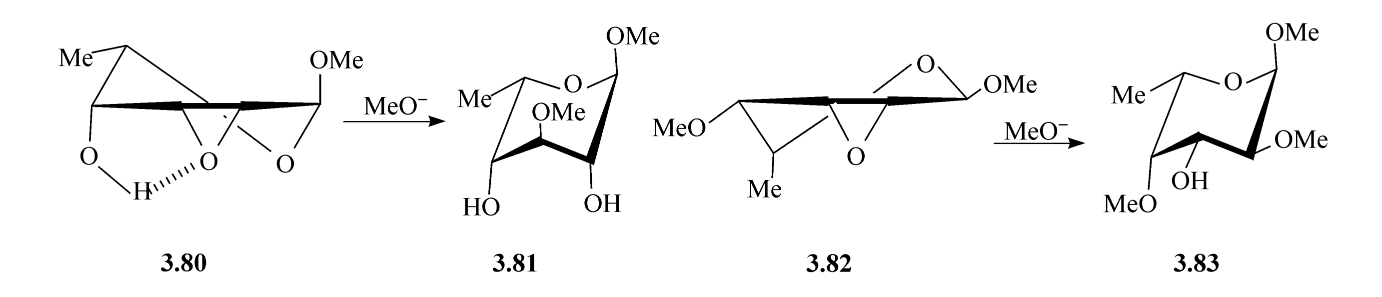


图 3.12 环已烷的环氧化合物反式开环

对非刚性结构的吡喃糖的环氧化合物，预测产物是个难题，因为难以预测这个化合物在反应时要取的构象，例如，2，3-缩水-6-脱氧-α-L-塔罗吡喃糖甲基苷(**3.80**)，既接受$^{5}H_{0}$构象，也能接受$^{0}H_{5}$构象，与甲氧基的离子反应，主要得到6-脱氧-3-*O*-甲基-α-L-艾杜吡喃糖甲基苷(**3.81**)[30]，可能是经由$^{5}H_{0}$构象、反式的二直立键开环。由4-*O*-甲基的衍生物**3.82**，用同样的试剂，却采取另外一条途径，主要给出6-脱氧-2，4-二-*O*-甲基-α-L-半乳吡喃糖甲基苷**3.83**，是经由$^{0}H_{5}$构象、反式的二直立键开环[31]，接着环翻转变为具有$^{1}C_{4}$构象、2，3-二平伏键的化合物。人们提出，$^{5}H_{0}$构象可能是4-羟基化合物**3.80**的优势构象，因为在环上氧和C-4的羟基之间的氢键能够稳定此构象(见**3.80**)，特别是由此得到的过渡态也会因此而稳定，而另外的构象就不是这样。



环氧化合物的开环反应能够被酸催化，这已经被用于一些弱的亲核试剂的开环反应。例如，氟的阴离子与2，3-缩水-β-D-核吡喃糖甲基苷的衍生物**3.84**的反

应,用通常的氟的盐不能使反应发生,但是用酸性的盐 KF•HF,就能得到 3-脱氧-3-氟-木吡喃糖苷 **3.85**[32]。

KF•HF,$(CH_2OH)_2$ 回流

3.84　　**3.85**

如果环氧环与一个酰氧基相邻,此酰氧基对酸催化的环氧物开环的反应速度及立体化学均有很大影响。例如,3,4-缩水-6-*O*-三苯甲基-α-D-阿卓吡喃糖甲基苷(**3.86**),能在 80%的乙酸中、100℃下水解,得到艾杜糖甲基苷 **3.87** 和甘露糖甲基苷 **3.88**,前者是主要产物(在反应的条件下,三苯甲基醚键同时断裂)。

AcOH,H_2O 100 ℃

3.86　　**3.87** 主产物　　**3.88** 副产物

但是,类似地处理 2-乙酰氧基的化合物 **3.89**,发现它水解的比 **3.86** 快,并且产品几乎只含有甘露糖甲基苷的 3-*O*-乙酸酯 **3.91** 和 2-*O*-乙酸酯 **3.92**,因为它经过了酰氧基阳离子的中间体 **3.90**,**3.90** 与水反应,得到 **3.91** 和 **3.92**。**3.89** 水解反应选择性及速度的提高,就是由于乙酰氧基在开环时的邻基参与作用[33](见图 3.13)。

AcOH,H_2O 100 ℃

3.89　　**3.90**　　**3.91**　　**3.92**

图 3.13　3,4-缩水-α-D-阿卓吡喃糖甲基苷的开环

3.2 脱　氧　糖

醛糖或酮糖中的一个或多个羟基被氢原子取代,就形成了脱氧糖,在命名时加上“脱氧”的前缀,而其余的不对称碳原子的构型也接下来按顺序命名,不对称的中

心无需连续。脱氧的醛糖在天然的产物中比脱氧的酮糖更重要,末端脱氧的糖是最常见的[34～36]。例如,L-鼠李糖(6-脱氧-L-甘露糖)存在于植物和细菌的多糖中,能由水解栎精得到,栎精是某些树皮萃取物中的糖苷,这些萃取物通常用于染色。L-岩藻糖(6-脱氧-L-半乳糖)在动物、植物和微生物中均有发现,它能由水解褐藻中岩藻糖的多糖得到,2-脱氧-D-赤式-戊糖(2-脱氧-D-核糖)是特别重要的一类糖,它是脱氧核苷酸的组成部分。最近,单、双及三脱氧糖已经由很多抗生素、细菌多糖及强心的糖苷中分离到,在 3.10.1 节中将讨论 2-脱氧醛糖苷和寡糖的合成。

3.2.1　脱氧糖的合成

3.2.1.1　环氧物的开环

氢化锂铝中的氢阴离子能够用于打开环氧物的环,开环时以反式二直立键的方式,这样就得到了脱氧糖。例如,由 2,3-缩水-4,6-*O*-苄叉基-α-D-阿罗吡喃糖甲基苷(**3.72**),用氢化锂铝开环时,得到 2-脱氧-核-己糖的衍生物 **3.93**,产率 95%[37],而由 2,3-缩水-4,6-*O*-苄叉基-α-D-甘露吡喃糖甲基苷(**3.73**),给出 86% 产率的 3-脱氧-阿拉伯己糖的衍生物 **3.94**[38]。用构象相对柔顺的化合物,如 3,4-缩水-半乳糖苷 **3.95**,主要得到 3-脱氧-α-D-木-己糖的衍生物 **3.96**,也得到一些 4-位还原的副产物 **3.97**,如图 3.14 所示[39]。

图 3.14　缩水内醚糖苷的开环

在用氢气在 Raney 镍催化下还原时,得到同样的产物,但是具有不同的比例,这种变化是由于反应机制的不同。金属氢化物的反应要经历 S_N2 的机制,而用氢气还原不是这种机制。甘露糖的环氧物 **3.73**,在用氢气还原时,仍然主要得到 3-脱氧-阿拉伯己糖的衍生物 **3.94**,而 2-脱氧-核-己糖的衍生物 **3.93**,是还原 2,3-缩水-阿罗吡喃糖甲基苷 **3.72** 的主产物[38]。半乳糖的环氧物 **3.62**,在用氢气还原

时，没有选择性，得到几乎等量的 3-脱氧糖苷 **3.96** 和 4-脱氧糖苷 **3.97**[39]。

3.2.1.2　C-卤代物的还原

溴代及碘代的脱氧糖，如 **3.98** 和 **3.99**，能够转化为脱氧糖如 **3.100**，这个反应能通过金属还原来实现，例如，用锌在乙酸中反应、钠汞齐在乙醚或乙醇的水溶液中反应、也可以用氢化锂铝取代、用氢气在 Raney 镍催化下还原等反应实现[40～42]。还可以用三丁基锡化氢，令其产生游离基，从而引发氢交换来实现[43]。氯代糖可以用上述的后两种方法来还原，但需要用活化的 Raney 镍。

Br
AcO
O
AcO
AcO
OMe
3.98
Zn, AcOH
Me
AcO
O
AcO
AcO
OMe
3.100
Ni, H_2
MeOH
I
AcO
O
AcO
AcO
OMe
3.99

图 3.15 描述了二氯代糖的还原。例如，4，6-二-氯-4，6-二-脱氧-α-D-半乳吡喃糖甲基苷(**3.105**)，在氢氧化钾存在下，用 Ni 催化剂，转化为 4，6-二-脱氧的糖甲基苷 **3.104**[41，42]，当用三乙基胺为除酸剂时，选择性的氢化二级氯代物发生，得到 6-氯-4-脱氧的糖甲基苷 **3.106**[41，42]。与此相反，当这个二氯代物的二甲基醚 **3.101** 与氢化锂铝在 THF 中共热时，6-位的氯被选择性的移除，得到 4-氯-6-脱氧的糖甲基苷 **3.102**[43]。对一级氯代物还原的专一性是与亲核试剂取代的规律相符的，而对二级氯代物的选择性表明，该反应是一个游离基反应，因为类似的反应，即用等摩尔的三丁基锡化氢在游离基引发剂偶氮二异丁腈存在下，与 4，6-二-氯-2-乙酰胺基糖 **3.107** 反应，得到 6-氯-4-脱氧的化合物 **3.108**[44]。如果用过量的还原试剂，无论是一级还是二级碳上的氯都被还原。例如，4，6-二-氯-2，3-二-*O*-乙酰基糖苷 **3.109**，转化为 4，6-二-脱氧的糖，然后脱乙酰基成为二脱氧的二醇 **3.110**[44]，如图 3.15 所示。

能与酯基和氨基相容是三丁基锡化氢优于氢化锂铝的一个优点。用三丁基锡化氢还原卤代糖的机制，在第 2 章中已有论述。在 **3.105** 中 C-4 氯代物有较大的活性，其原因是二级游离基的中间体，比由一级的、C-6 移去氯得到的游离基的中间体更稳定。

直接用紫外线照射含有卤代物的氢氧化钾的甲醇溶液，能使一级 C—I 键还原断裂[45]。在含有正丁基硫醇和 Cr(Ⅱ)(OAc)$_2$ 的 DMF 中，在氮气氛围下，加热全保护的碘代糖衍生物至 60℃，反应 20h，也能得到类似的结果[46]。有些碘代糖还能在 DMF 中被氢气在 Pd/C 催化下还原[47]。

图 3.15　二氯代糖的还原

3.2.1.3　含硫化合物的还原

一个最有效的制备脱氧糖的方法是 Barton-McCombie 的方法，它特别适用于复杂的合成。该方法用三丁基锡化氢引发游离基，还原适当的硫羰基的糖的衍生物[48,49]。硫代苯甲酸酯[RO(C═S)Ph]、磺原酸酯[ROC(═S)SMe]以及烷氧基硫羰基咪唑[RO(C═S)Imid]是最初应用的试剂[48,49]，后来用烷氧基硫羰基吡啶酮[RO(C═S)Pyridone][50]、苯基硫代碳酸酯[RO(C═S)OPh][51]以及五氟苯基硫代碳酸酯[RO(C═S)OC_6F_5][52]（见图 3.16）。

游离基脱氧的机制见图 3.17，人们认为锡游离基与硫的亲和力能引发反应（阶段 1），一个羰基的形成以及所伴随的熵增加是阶段 2，然后弱化 Sn—H 键（阶段 3）。由二级醇通常能得到很高产率的脱氧糖，例如 1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-α-D-葡萄呋喃糖 **3.111** 的三个不同的硫代羰基的衍生物[RO(C═S)SMe，RO(C═S)Imid，RO(C═S)Pyridone][48,49,52,53]都能高产率的转化为 3-脱氧的糖衍生物 **3.112**。

一级硫代羰基的衍生物的脱氧，速度较慢，这与预期的相同，因为碳游离基的中间体不太容易生成[48,49]。在通常条件下，脱氧糖的产率依赖于所用的硫代羰基的衍生物，如图 3.18 所描述的，由硫代羰基咪唑 **3.113**[53]和硫代羰基吡啶酮酯 **3.114**[50]能得到不同比例的二-*O*-异丙叉基半乳糖 **3.117** 和它的 6-脱氧的类似物

3.116,在较高的反应温度下能够改进一级硫代羰基的衍生物的脱氧反应。

图 3.16　含硫及三甲基乙酸酯的糖化合物的还原

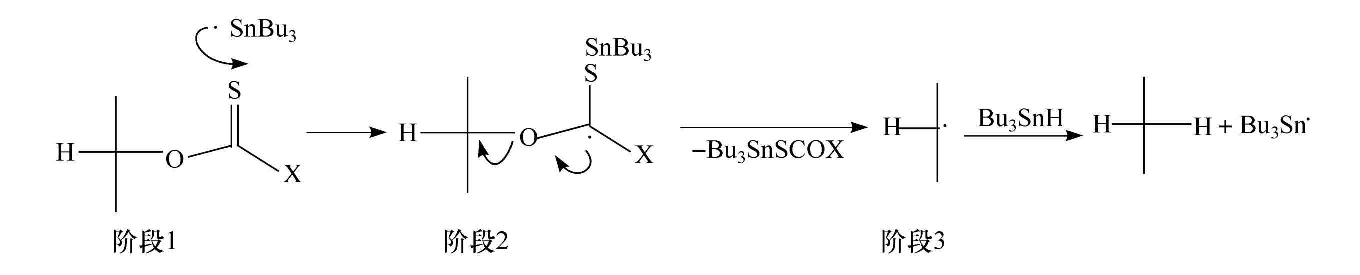


图 3.17　游离基脱氧的机制

这个方法的另一应用,是由 1,2-乙二醇产生的环状硫代碳酸酯的单脱氧反应。在这些反应中能产生位置异构体,但是根据游离基化学的原则,好的选择性能在末端是二醇的化合物得到。例如,1,2-*O*-异丙叉基-3-*O*-甲基-α-D-葡萄呋喃糖-5,6-硫代碳酸酯(**3.118**),一个很容易由相应的 5,6-二醇与二硫化碳和碱反应得到的化合物,当用三丁基锡化氢在游离基引发剂存在下处理时,只得到 5-脱氧的产物 **3.121**,产率高[54](见图 3.19)。所得到的区选专一性,是由于先形成的游离基 **3.119** 重排,得到二级碳的游离基 **3.120**,而不是一级碳的游离基,这与预期的结果是一致的。当在沸腾的碘代甲烷中加热环状的酯**3.118**时,末端碘代的衍生物

Bu$_3$SnH, AIBN, PhMe,回流
3.116:3.117=23:57
Bu$_3$SnH, AIBN, PhMe,回流
3.116:3.117=62:10
NaBH$_4$, DMSO, 110 ℃
3.116:3.117=90:0
3.113　3.114　3.115　3.116　3.117

图 3.18　硫代物的还原

Bu$_3$SnH, AIBN, PhMe,回流
水解
MeI, 回流
BuSH,DMF, Cr(OAc)$_2$
MeONa, MeOH
DIBAL,CH$_2$Cl$_2$, 5% KHSO$_4$
3.118　3.119　3.120　3.121
3.118　3.122　3.123　3.124
3.125　3.126　3.127

图 3.19　硫代物的还原

3.122 定量地生成，此时可选择性的还原 C-6，得到 6-脱氧的衍生物 **3.124**，所以 **3.118** 可以作为制备 5-脱氧或 6-脱氧糖的原料[46]。3-脱氧的葡萄糖衍生物——1,2-*O*-异丙叉基-3-脱氧-α-D-葡萄呋喃糖-5,6-硫代碳酸酯（**3.125**）也能进行类似的反应，得到 6-位碘代的化合物 **3.127**[55]。用葡萄吡喃糖苷 2,3-硫代碳酸酯，也能发生脱氧反应，但是丢掉了区选性，2-脱氧糖和 3-脱氧糖以 1∶2 的比例得到。

脱氧糖也能通过断裂硫代衍生物的 C—S 键而得到（见 3.4.2 节）。

3.2.1.4　酯的还原

（1）羧酸酯[56,57]

酰基酯的溶液，特别是乙酸酯或特戊酸酯（tBuCO$_2$R）以及三氟甲磺酸酯，在含有 5% 水的六甲基磷酸三酰胺（HMPIT）中，能通过紫外线的照射而发生脱氧。吡喃糖和呋喃糖的一级、特别是二级酯能有效地断裂（见 **3.111** 到 **3.112** 的转化）。三级酯也能裂解，但是失去了原来的立体化学。由多酰化的化合物能直接得到多脱氧的糖，例如，照射 2,3,6-三-*O*-特戊酰基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷 **3.128**，能得到 20% 产率的 2,3,6-三-脱氧-α-D-赤式-吡喃己糖甲基苷 **3.129**，是抗生素 Amicetin 的组成部分，同时有 10% 的 2,3-二-脱氧-6-特戊酰基的副产物 **3.130** 生成[56,57]。这种选择性是由于一级酯不太容易形成游离基，这在上面已有论述。

（2）磺酸酯

末端脱氧的糖一般是用氢化锂铝还原一级的磺酸酯得到的。最近，发现用硼氢化钠更方便，但是在极性的、非质子溶剂如二甲基硫氧化物（DMSO）中还原糖的磺酸酯，是大量制备末端脱氧糖的好方法。例如，由相应的半乳糖——6-对甲苯磺酸酯 **3.115**，得到二-*O*-异丙叉基-D-岩藻糖 **3.116**[58]（见图 3.18），选择性很高。

氢化锂铝不适合二级磺酸酯的还原，因为容易发生 S—O 键的断裂，得到醇而不是得到脱氧糖，而硼氢化钠可用于某些二级磺酸酯的还原，给出满意的结果[59,60]。

吡喃糖或呋喃糖的三氟甲磺酸酯在用钠的氨溶液还原时，能得到脱氧的产物，因为这个反应涉及游离基的参加，所以适合于二级酯的还原。例如，2-乙酰胺基-2-脱氧-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷的 3-三氟甲磺酸酯 **3.131**，能给出 80% 产率的相应的 3-脱氧糖衍生物 **3.132**，反应在 −50℃ 下进行 1h。在含水的六甲基磷酸三酰胺（HMPIT）中用紫外光照射，能以近似的产率得到相同的产物[61]。

3.2.1.5 羰基化合物的脱氧

Clemensen 反应、Wolff-Kishiner 反应以及二硫缩醛的还原脱硫反应是将酮还原为相应的次甲基化合物的三种经典方法。第一个方法没有用到糖中羰基的还原,因为反应所需的强酸性条件与糖的一些保护基不相容,而另外两种方法在制备脱氧糖中的应用也极为有限。Wolff-Kishiner 反应成功地使 3-酮糖的衍生物 **3.133** 脱氧,得到 **3.134**。但是,对更复杂的化合物,如己酮糖衍生物,能发生碱催化的消除反应[62]。

吡喃-4-酮糖 **3.135** 转化为 4-脱氧糖 **3.137**,通过容易形成的环状多硫代物中间体 **3.136**。但是,对很多另外的吡喃酮糖衍生物,在硫代反应时,发生竞争的副反应[63]。

3.2.1.6 不饱和化合物的加成

带有双键的糖能作为制备脱氧糖的前体,最显而易见的还原方法是催化加氢。当双键上不含氧时,就能用这个方法得到二脱氧的化合物。将此方法应用于糖链

延长时得到的不饱和化合物,没有产生立体化学的问题。但是,当新的不对称中心生成时,就能产生立体异构体的混合物,异构体的比例取决于催化剂如何接近双键。虽然这在很大程度上是依赖于以烯丙基为中心的立体化学[64,65],但远端的立体化学,在某些情况下,也能成为决定性的因子。例如,6-脱氧-5-烯醇吡喃糖苷化合物 **3.138**,选择性地给出 L-来苏-吡喃糖的产物 **3.139**,而 **3.138** 的端基异构体 **3.140**,则给出 L-来苏-吡喃糖的产物 **3.141**,以及 D-核-吡喃糖苷 **3.142**,比例为 3∶1,由此看出远离双键的端基甲氧基的影响[66]。

酸催化的水或醇与糖烯的加成,是早就确立的、用以合成 2-脱氧醛糖及它们的苷的一个方法。通过类似的机制,用亲电的试剂,如 I^+ 及 $PhSe^+$,活化糖烯、单羟基的糖能加成到原来糖烯的 C-1 上,这已经成为高选择性的制备 α-或 β-连接的 2-脱氧双糖的方法。亲电试剂能用还原移除的方法,由加成物的 C-2 处除掉[67]。

3.2.1.7　由非糖的烯丙醇的合成

由非糖的烯丙醇能合成脱氧糖。例如,通过 Sharpless 的环氧化——动力学分离的过程,由一个脂肪族的二烯醇,得到了 D-橄榄糖(2,6-二-脱氧-D-阿拉伯己糖 **3.149**)(见 1.5.4 节)。外消旋的脂肪族二烯醇 **3.143** 和 **3.144**,作为反应的起始物,在 D-(－)-酒石酸二异丙酯存在下,当用环氧化试剂处理时,得到了旋光纯的(＋)-环氧物 **3.146**[68]。这是从 **3.143** 的选择性环氧化得到的。由于 **3.144** 不参与反应,在反应中不发生变化,因为烯丙基上的取代物阻止了 **3.144** 上方的环氧化,而在它的下方,又接触不到手性的钛络合物氧化剂。用色谱分离法得到的纯的烯 **3.144**,能用 L-(＋)-酒石酸二异丙酯环氧化得到化合物 **3.145**,当然,**3.145** 也能由外消旋的起始物,用 L-(＋)-酒石酸二异丙酯环氧化得到。它能作为合成 L-橄榄糖的前体。

区选和立体选地进行亲核的开环反应,对非刚性构象的环氧物,不像具有刚性构象的六元环系统开环那么容易。2,3-环氧的醇以及它们醚的衍生物,经常显示亲核攻击的一种选择性,即亲核试剂攻击环氧环上离羟基或烷氧基最远的碳原子。但是对高取代的环氧多元醇,这个选择性就没有。一个应用 α-酰基环氧物的方法,是通过酰基的邻基参与作用,能产生预期的区选性的产物,PhNHCO 基团是很有效的邻基参与基团,已经用于橄榄糖的合成[68]。例如,在乙醚中、−20℃下,用二乙基铝氯代物处理由 **3.146** 得来的 **3.147**,在酸水解后给出 D-阿拉伯-碳酸酯 **3.148**,反应可能经过了 Schiff 碱的中间体,皂化环状的碳酸酯得到三羟基烯,然后进行臭氧解,得到高产率的 2,6-二-脱氧糖 D-橄榄糖 **3.149**(见图 3.20)。Sharpless 的环氧化用于合成醛糖在 1.5.4 节中已有论述。

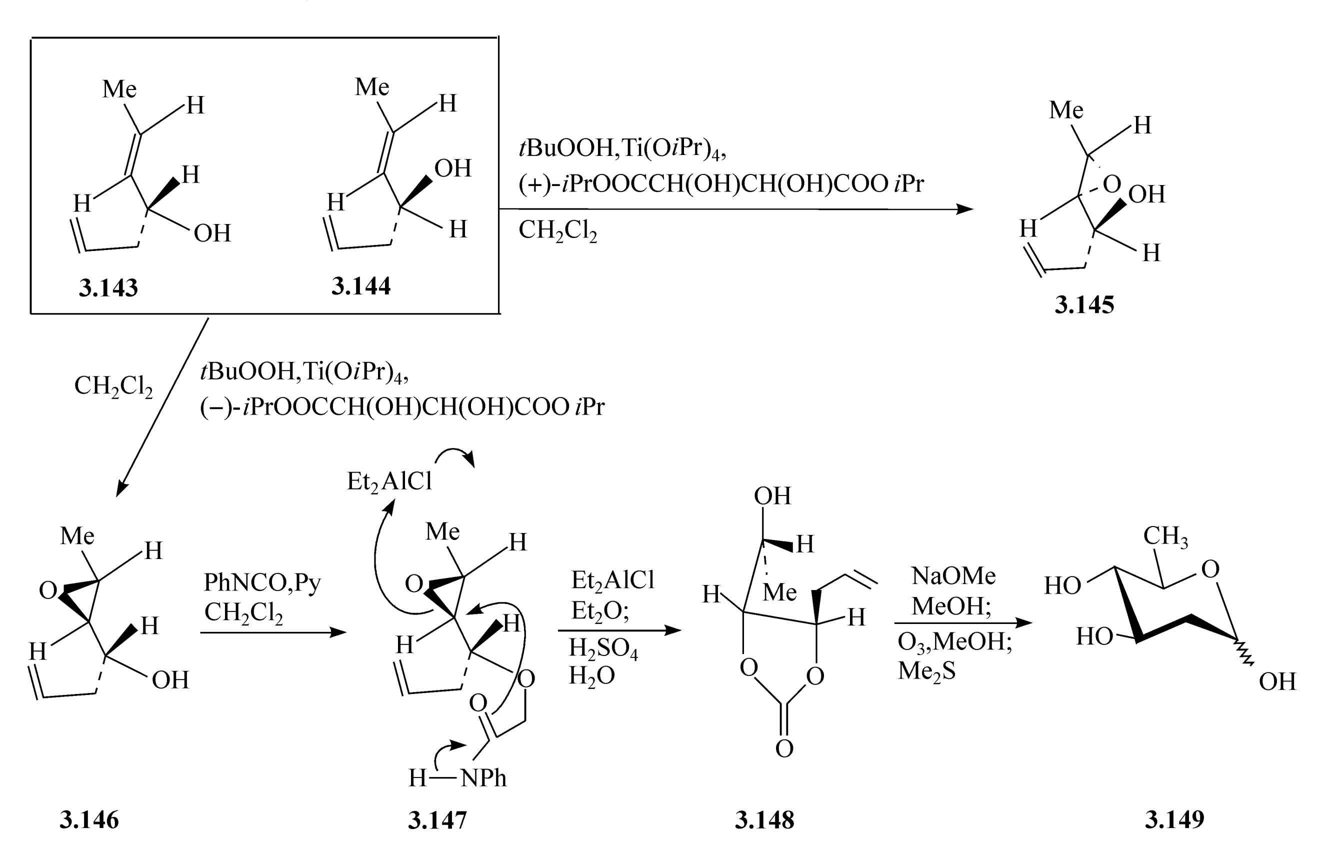


图 3.20　Sharpless 的环氧化用于合成醛糖

3.2.1.8　其他方法

3-脱氧的糖酸能够由游离糖方便的制备(见 2.1.8 节),它能通过降解,如 Ruff 降解,转化为 2-脱氧醛糖(见 2.1.7 节)。因此,2-脱氧-D-赤式-戊糖能由 D-葡萄糖得到,虽然产率不高,但所用的材料很便宜。反过来,也可以像 Kiliani 合成 2-脱氧糖的方法,用链延长的反应来制备 3-脱氧糖(见 2.1.5 节)。

3.2.2　脱氧糖的反应

就像人们预期的一样,脱氧糖的反应与通常的糖的反应基本相同,但是脱氧糖反应的速度更快。脱氧糖化学性质的变化,是由于脱氧糖的脱氧基团与端基异构的中心有特殊的关系。例如,4-脱氧的醛糖不能形成呋喃环,5-脱氧的糖不能形成吡喃环。它们被迫接受另外环的形式,它们的一些反应如糖苷生成也有变化。另外,2-脱氧糖能正常地生成腙,但是当用过量的苯肼时,得不到苯脎。

2-脱氧基的存在,使得 2-脱氧糖的糖苷生成及水解反应都有变化,这些反应发生的比不脱氧时快得多。例如,2-脱氧-α-D-阿拉伯己吡喃糖甲基苷,在酸性水溶液中的水解速度比起其不脱氧的类似物(α-D-葡萄吡喃糖甲基苷),快了近 2000 倍。这个特性使得脱氧糖实际上不可能移除酸不稳定的保护基。例如,无法用选择性水解的方法由 2-脱氧的醛糖苷移除苄叉基和异丙叉基,因为苷键也与这些基团同时断裂。为了制备 2-脱氧糖的甲基苷,可以使用酸催化的甲醇溶液。这样缩醛和缩酮虽然被移除,甲基苷键却得以再生。但是,端基异构化在此条件下能够发生。脱氧后反应活性增加是 2-脱氧糖的典型的性质。

3.3　氨　基　糖

氨基糖是一类糖中的一个羟基被取代的醛糖或酮糖,被取代的位置是除了端基碳的其他任何一个碳[69]。

2-氨基-2-脱氧-D-葡萄糖(氨基葡萄糖 **3.150**)在自然界中分布很广,特别是在几丁质多糖中,以它的乙酰基衍生物 **3.151** 存在,另外,还存在一些其他的 2-氨基-2-脱氧的糖。2-氨基-2-脱氧-D-半乳糖 **3.152** 也大量存在,因为它是皮质素、硫酸软骨素、动物组织和软骨中的多糖的组成单元。由于这些聚合物难以精制,由这些多糖得到的糖很难分离。与其葡萄糖的类似物不同,氨基半乳糖价格昂贵。氨基在 C-3、C-4、C-5 或 C-6 的氨基糖也已被发现。例如,唾液酸是 5-氨基-5-脱氧的九糖的衍生物,通常以复合物的形式存在于动物来源的黏多糖中。几个在临床上重要的抗生素,如链霉素、赤霉素、庆大霉素(gentamicin,**3.153**),都含有至少一个的氨基糖,而野尻霉素(nojirimycin,**3.154**)本身及其硫酸酯 **3.155** 都有抗生素的活性。

HO, OH, O, HO, NH2, OH

3.150

HO, OH, O, HO, HNAc, OH

3.151

HO, OH, O, HO, NH2, OH

3.152

gentamicin (3.153) nojirimycin (3.154) 3.155

3.3.1 氨基糖的合成

3.3.1.1 取代反应

在单糖衍生物的反应中应用最广泛的一个是离去基团的取代,所用的亲核试剂为含有氮的试剂,如叠氮离子,肼或氨。如果需要,可将产物转化为含游离氨基的糖。叠氮基能用多种方法还原为氨基糖,如用氢化锂铝、硼氢化钠、催化氢化、磷化氢、低价金属离子、硫化氢、硫醇以及 Sn^{2+}—S 的络合物[70~72]。

NH_3, MeOH, 120 ℃; HCl 或 NaN_3, Me_2CO, H_2O, 回流; H_2, Pd/C, EtOH; HCl

3.156 3.157

用叠氮取代接着再还原的方法是得到氨基糖有效方法。例如,6-氨基-6-脱氧-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷 **3.157** 能够用此方法制备[73]。以二甲基甲酰胺或六甲基磷酸三酰胺为溶剂,二级 C-的取代也能发生。例如,用直链的衍生物 4-*O*-苄基-1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-3-*O*-甲磺酰基-D-甘露醇 **3.158**,与叠氮离子反应,磺酸酯基被取代,并发生 Walden 转化,得到 **3.159**,在还原后得到 3-氨基-3-脱氧阿卓糖醇的衍生物 **3.160**[74],由吡喃糖的磺酸酯的取代得到了类似的结果[75]。

HMPIT, NaN_3, 80℃ 　 $LiAlH_4$, Et_2O

3.158 3.159 3.160

在二甲基甲酰胺中,6-脱氧阿罗吡喃糖苷的 3-三氟甲磺酸酯 **3.161** 能与叠氮化钠反应,转化为 3-叠氮葡萄糖衍生物 **3.162**。如果在反应中加入冠醚,能大大加速反应。这是由于冠醚能络合钠离子,活化亲核试剂,使取代反应能在低温下发生[76]。

多氨基的糖能通过多磺酸酯的取代反应制备。例如,2,3-二-乙酰胺基二脱氧-α-D-半乳吡喃糖苄基苷的 4,6-二甲磺酸酯 **3.163**,与叠氮离子反应,发生叠氮二取代,其中 C-4 的构型发生转换,得到相应葡萄糖的二叠氮物 **3.164**,接着用催化氢化选择性的还原 4-6-位,再脱乙酰基并用盐酸中和,得到满意产率的 2,3,4,6-四-氨基四脱氧-α-D-葡萄吡喃糖苄基苷的盐酸盐(**3.165**)[77]。

呋喃糖 2-和 3-磺酸酯的取代见 3.1.2 节中的论述, 用所述的方法可以得到呋喃糖 2-及 3-氨基的化合物。

在氨基甲酰基的邻基参与下,通过分子内的亲核取代磺酸酯的反应,也能合成氨基糖[78,79]。例如,在碱性条件下,氨基甲酰基取代磺酸脂,得到 **3.166**,然后水解开环,脱保护,得到顺式的氨基醇 **3.167**,与此相关的策略也能用在环氧化合物上[80], 该环氧化合物的邻位氧原子上有三氯乙酰亚氨基。

2-叠氮-2-脱氧-吡喃糖的氟代物 **3.169** 是合成含氨基糖的寡糖的很宝贵的前体,它能由 O-2 不保护的糖基叠氮物 **3.168** 用二乙基胺硫三氟化物引发的取代反应,涉及邻基参与和叠氮基的迁移,以满意的产率制备[81](见图 3.21)。

图 3.21 2-叠氮-2-脱氧氟代糖的制备

3.3.1.2 环氧化合物的开环

环氧化合物用亲核试剂的开环与亲核试剂的一般取代反应没有什么差别。2,3-缩水-4,6-*O*-苄叉基-α-D-阿罗吡喃糖甲基苷(**3.72**),用叠氮化钠在含水乙醇中溶液中及少量氯化铵存在下,加热回流 22h,得到 85%产率的 2-叠氮-2-脱氧-阿卓吡喃糖苷的化合物 **3.170**[13]。另外的溶剂和氮的亲核试剂也能用[82,83]。

3.3.1.3 二醛用硝基甲烷环化

由高碘酸盐氧化环状多元醇,能得到直链的二醛。在碱性条件下,二醛的一个醛基与硝基甲烷发生缩合反应,得到的产物再接着与另一个醛基缩合环化(见图 3.22)。将得到的环化的硝基异构体用酸处理,能得到脱氧的硝基化合物[84,85]。所得到的硝基能被还原为氨基,此方法已经成为制备氨基糖的一个方法。例如,氧化 α-D-葡萄吡喃糖甲基苷,得到二醛 **3.171**,接着在甲醇钠存在下,用硝基甲烷在甲醇中处理 **3.171**,得到一个由四种异构体钠盐组成的混合物 **3.172**,四种异构体的不同之处在于 C-2 和 C-4 的立体化学有差别(见图 3.22)。化合物 **3.173** 是主产物,它由两个 2-位的叉向异构体组成,立即质子化给出一个硝基化合物的混合物 **3.174**,它们能被催化还原得到相应的氨基糖,其中 3-氨基-3-脱氧的甘露糖苷 **3.175** 能够用分步结晶其盐酸盐的方法,以 30%的产率分离到。葡萄糖的衍生物 **3.176** 能以其四乙酰基衍生物,通过色谱分离,以近似的产率得到。

如果上述的质子化一步没有立即进行,分离后得到的酸性硝基化合物就会在水溶液中异构化,**3.174** 的浓度降低,而 **3.177** (由 D-来苏和 D-木糖的异构体组

成)增多,这样,这个反应的用途就增加了,因为再质子化得到 **3.178**,接着还原能产生 3-氨基-3-脱氧-α-D-塔罗吡喃糖甲基苷 **3.179** 和 3-氨基-3-脱氧-α-D-半乳吡喃糖甲基苷 **3.180**,它们能分别以其盐酸盐的形式,以 40%和 30%的产率得到。

图 3.22　氨基糖的合成

图 3.23　多氨基糖的制备

这个反应能够用于更复杂的氨基糖的合成,因为虽然由葡萄糖 1,6-缩水内醚产生的二醛,得到艾杜糖的化合物 **3.181**,且伴随有 C-2 和 C-4 的异构体,但是当在苄胺存在下进行缩合时,得到了 **3.182**。这可能是由于硝基甲烷首先攻击由苄胺和羰基形成的 Schiff 碱,得到硝基二氨 **3.182**,接着还原 **3.182** 能得到三氨基三脱氧的类似物[86](见图 3.23)。

把这一系列反应应用于由核苷得到的二醛,就提供了一条制备 3-氨基-3-脱氧-吡喃糖基嘌呤和 3-氨基-3-脱氧-吡喃糖基嘧啶新途径。例如,由脲嘧啶糖苷转化为 3-氨基-3-脱氧-葡萄糖的衍生物 **3.183** 和 **3.184**[87]。

这个反应的应用范围,通过进行二醛与硝基甲烷的同系物缩合而进一步扩大。它提供了一个简单的方法,在吡喃环的 C-3 能同时引入碳的支链和硝基。例如,用硝基乙烷在通常条件下,处理由脲嘧啶得到的二醛,得到四个硝基的加合物,分离的产率为 28%、5%、5%和 1%。其中,具有葡萄糖构型的主产物很容易通过还原反应转化为支链的氨基糖 **3.184**[88~90]。硝基化合物在合成中的价值,由于能生成硝基烯而体现得更显著,如图 3.24 所示,3-脱氧-3-硝基-β-D-葡萄吡喃糖甲基苷(**3.185**),能转化为不饱和硝基糖衍生物 **3.186**。很多亲核试剂能在碱性条件下与此不饱和物加成,生成多种 3-脱氧-3-硝基-糖的衍生物如 **3.187**,它带有新引进的 C-2 基团,还原后得到 3-氨基-3-脱氧的类似物。直接催化还原 **3.186**,得到 2,3-二-脱氧-3-硝基的衍生物 **3.188**,再进一步还原,能得到相应的氨基糖。

PhCHO, H^+
Ac_2O,Py
$NaHCO_3$,
PhH, 回流
KX
H_2,Pd
3.185
3.186
3.187
3.188
X=MeO,EtO,PhS,
R_2N,$RCHNO_2$
$EtOCOCH_2$,$(EtOCO)_2CH$

图 3.24　硝基糖衍生物的应用

3.3.1.4　用苯肼使二醛环化

用高碘酸盐氧化 4,6-*O*-苄叉基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷得到二醛 **3.189**,然后与两个当量的 *N*-甲基 *N*-苯肼缩合,得到一个双(甲基苯基腙),与预期的相符(见图 3.25)。但是,如果在类似的条件下,用苯肼处理二醛 **3.189**,环化发生可能是经由单苯基腙 **3.190**,如图 3.25 所示,得到 4,6-*O*-苄叉基-3-脱氧-3-苯基重氮-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷(**3.191**),然后催化氢化,不改变 C-3 的立体化学,以满意的产率

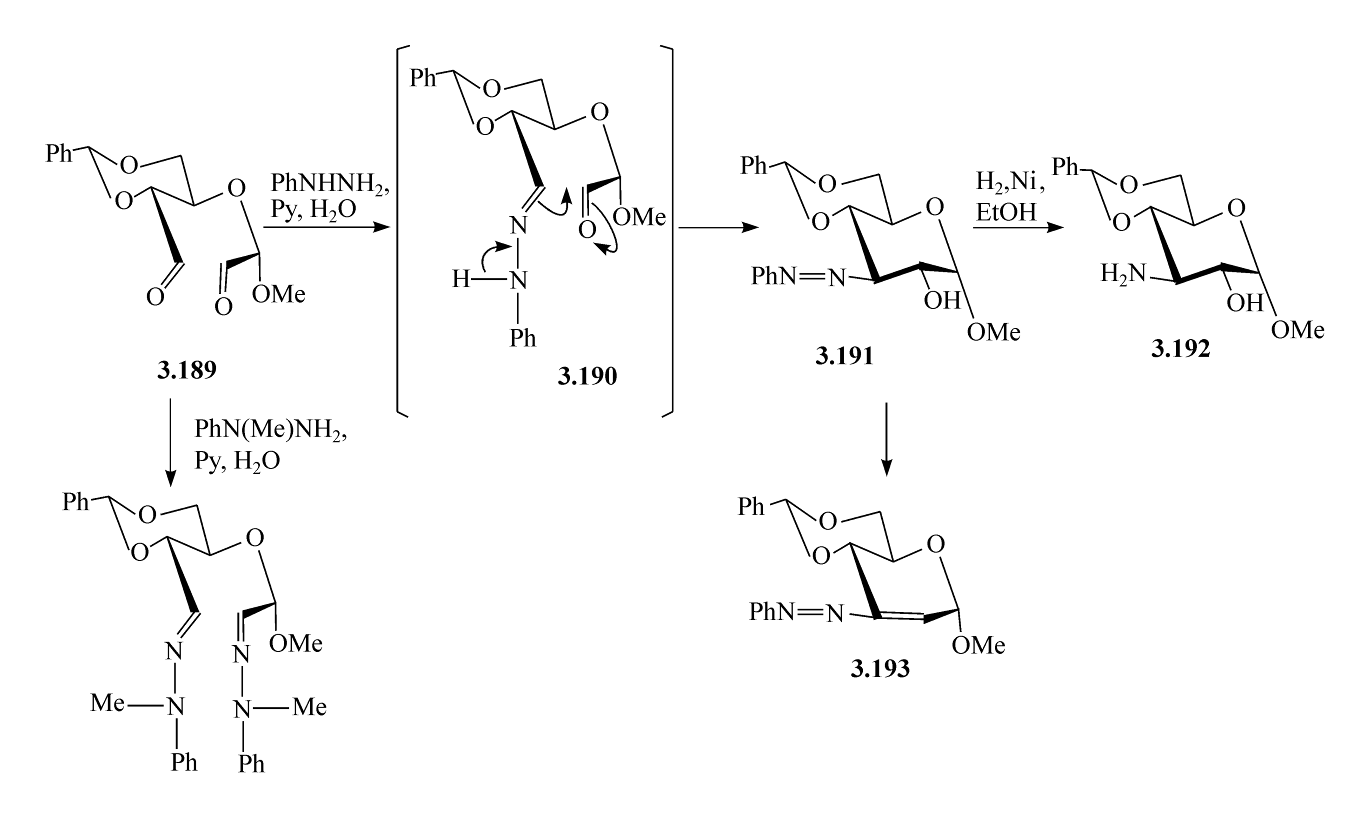


图 3.25　二醛与苯肼的反应

得到了 3-氨基-3-脱氧-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷 **3.192**[91]。一个 2,3-不饱和的苯基重氮的类似物 **3.193**,能够由 **3.191** 通过消除反应得到。通过对 **3.193** 的加成反应,变为饱和的氨基糖的衍生物,而它们的 C-2 能带有特别引入的基团。

3.3.1.5　亚硝基试剂对双键的加成

(1) 氯硝基化

糖烯中电子富集的双键对亲电试剂的攻击很灵敏,亲电的亚硝基氯已经用来合成 2-氨基-2-脱氧-的糖的衍生物,如图 3.26 所示的三-*O*-乙酰基-D-糖烯 **3.194**,它与亚硝基氯的加成物能以其二聚体 **3.195** 被分离,然后与醇反应,能转化为 α-糖的肟 **3.196**,产率好且立体选择性高[92]。另外,加合物 **3.195** 在乙酰解后,高产率的给出与 **3.196** 有关的糖肟乙酸酯[92]。还原这些产物,就提供了得到氨基糖的一条途径。

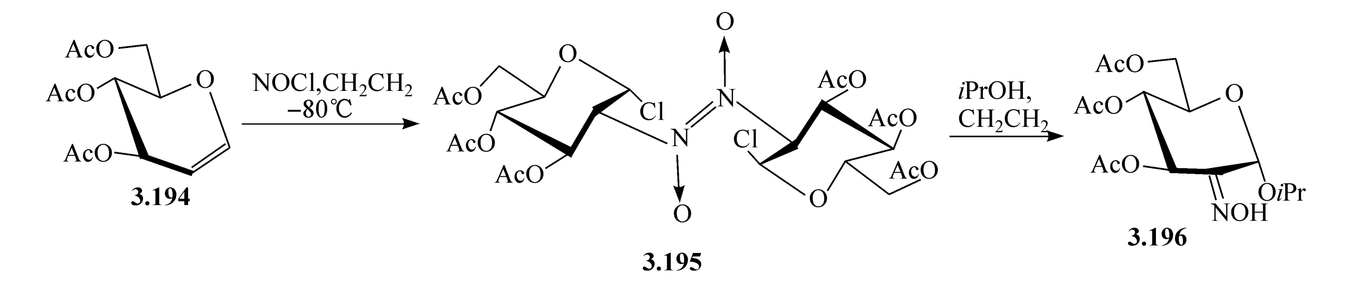


图 3.26　亚硝基氯与糖的反应

(2) 叠氮硝化

虽然对详细的机制还缺乏了解,但用叠氮化钠和硝酸铈(Ⅳ)铵使双键叠氮硝化的反应,人们认为是由叠氮游离基引发的。2-叠氮-2-脱氧糖的硝化物能由所有的糖烯区域选择性地得到,如图 3.27 所示,三-*O*-乙酰基半乳糖烯 **3.197** 能转化为 2-叠氮-2-脱氧的化合物 **3.198**,也得到少量的塔罗糖的异构体 **3.199**,表明这些反应仍然可能有高的立体选择性[93]。乳糖烯乙酸酯[94]及木糖烯乙酸酯[95]的加成有较好的立体选择性,但是葡萄糖烯乙酸酯加成的立体选择性低,得到的 2-叠氮的甘露糖要稍稍多于 2-叠氮的葡萄糖[96]。

简单的糖苷、糖的乙酸酯以及更常用的糖的卤代物,能够很容易的由糖硝酸酯与四丁基碘化铵得到,如图 3.27 所示的 2-叠氮-2-脱氧-半乳糖氯代物 **3.200** 的合成。用这个方法能够大量地制备 2-叠氮-2-脱氧-的糖基供体,而这些供体对合成 α-连接的 2-氨基寡糖非常宝贵。2-叠氮-2-脱氧-半乳糖的衍生物特别有用,因为用其他方法难以得到氨基半乳糖,用这个方法就能很灵便地得到。

(3) 氧氨基化

对甲苯磺酰基氨锇氧化物 **3.205**,能够由氯氨 T(商品名为 Chloramine T,结构

可能是 $TsNH_2 \cdot HCl$)和四氧化锇作用生成,它是有效的氧化剂,它能在双键的位阻小的一面发生顺式加成,加上羟基和 *N*-对甲苯磺酰胺基,如图 3.28 所示。对 2-烯醇己糖苷 **3.201** 与 **3.205** 的加成,反应完全在双键顶部的一面进行,得到甘露糖的衍生物,可能是经由环状的中间体,此中间体裂解后产生 3-对甲苯磺酰胺衍生物 **3.202**,或 2-对甲苯磺酰胺衍生物 **3.203**。如用过量的试剂,可以在加成反应后有效地回收四氧化锇。因此,只需要催化剂量的四氧化锇[97]。*N*-对甲苯磺酰基能够用钠-液氨的方法移除,移除后再进行 *N*-乙酰化并水解,主产物 **3.202** 能转化为化合物 **3.204**。

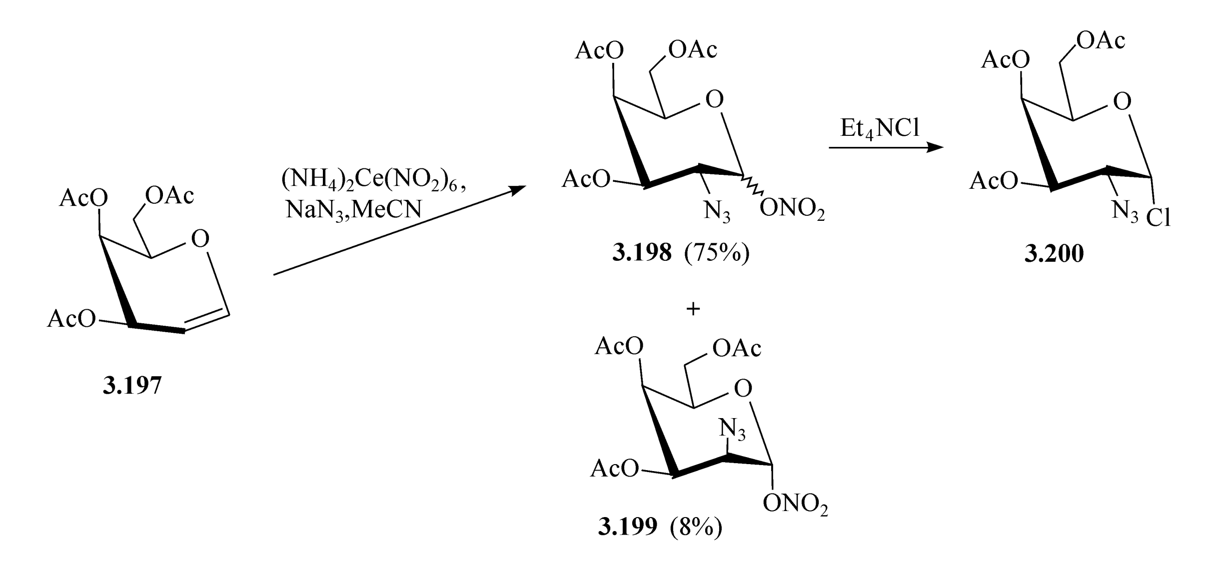


图 3.27　半乳糖烯的叠氮化

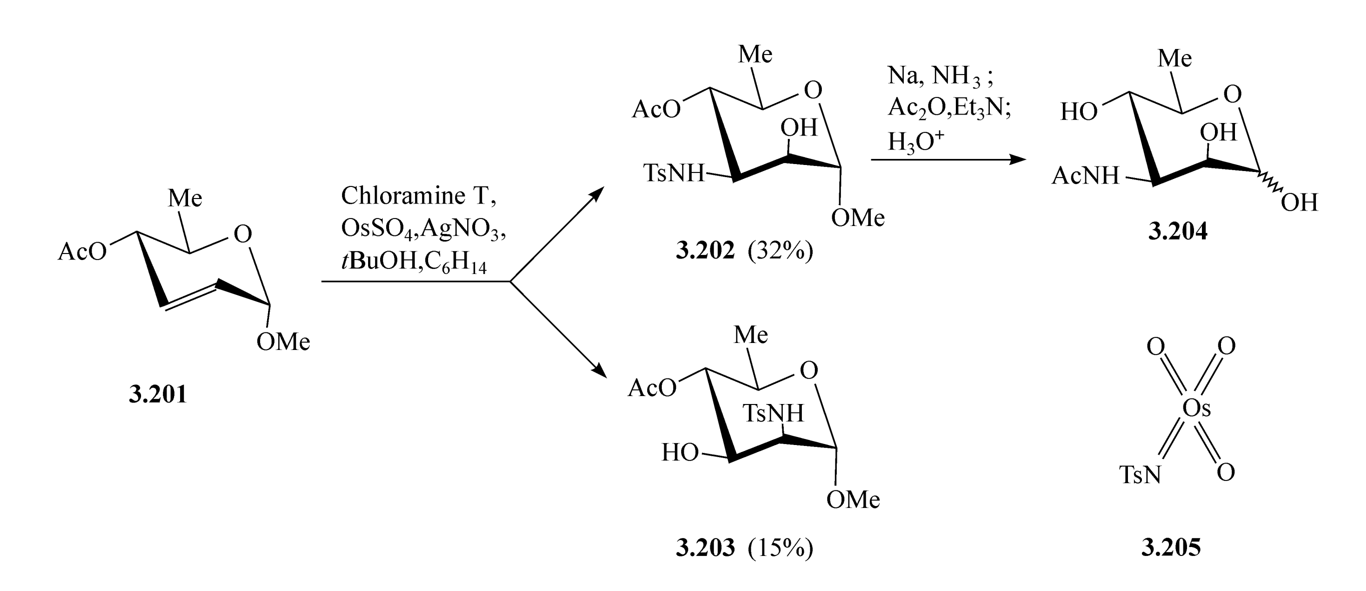


图 3.28　对甲苯磺酰基氨锇氧化物与双键的加成

(4) 硝基烯的氨化

亲核试剂一般不加成到分开的双键上,但是如果这些键的邻位具有能与之共轭的吸电子的基团,类似 Michael 加成的反应就有可能发生。硝基甲烷的糖加合

物也能发生这类反应,氨和这样一个体系 **3.207** 的加成,提供了一个合成 2-氨基-2-脱氧糖的途径。如图 3.29 所示的由 D-木糖 **3.206** 经硝基烯 **3.207**,然后与氨加成得到 **3.208**,再经水解,就得到 2-乙酰胺基-2-脱氧-D-葡萄糖 **3.209**[98]。

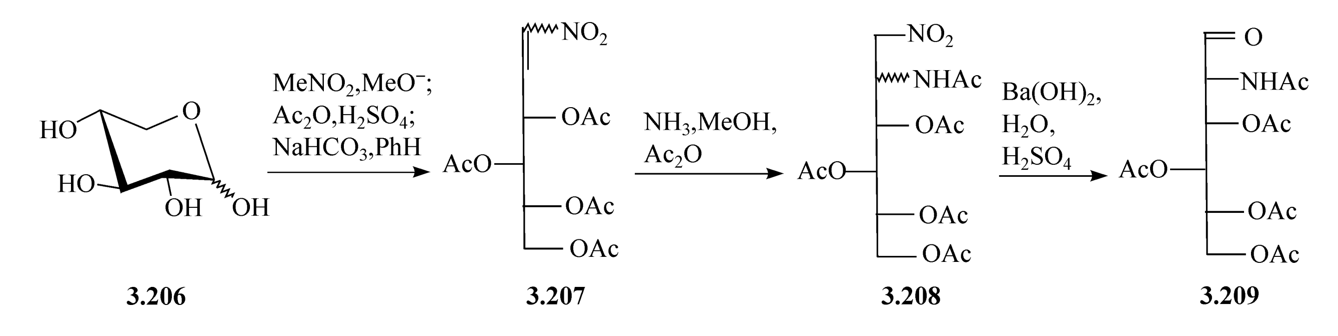


图 3.29 硝基烯的氨化

(5) 邻基介导的碘氨化

区域选择和立体选择的烯丙基三氯乙酰亚氨酯的碘环化,提供了一条由吡喃糖苷如 **3.210** 制备顺式的羟基氨基糖的途径,图 3.30 描述了这样一个已糖氨的合成。其中烯丙基三氯乙酰亚氨酯 **3.211** 由 **3.210** 与三氯乙腈反应方便地得到。通过碘代二可立丁高氯酸(IDCP)的活化,**3.211** 能区域选和立体选的转化为三氯甲基噁唑啉**3.212**,然后用三丁基锡化氢通过游离基氢解法移除掉所有的碳-卤键,接着再酸化水解还原的产物,得到 *N*-乙酰基已糖的甲基苷 **3.213**[99]。

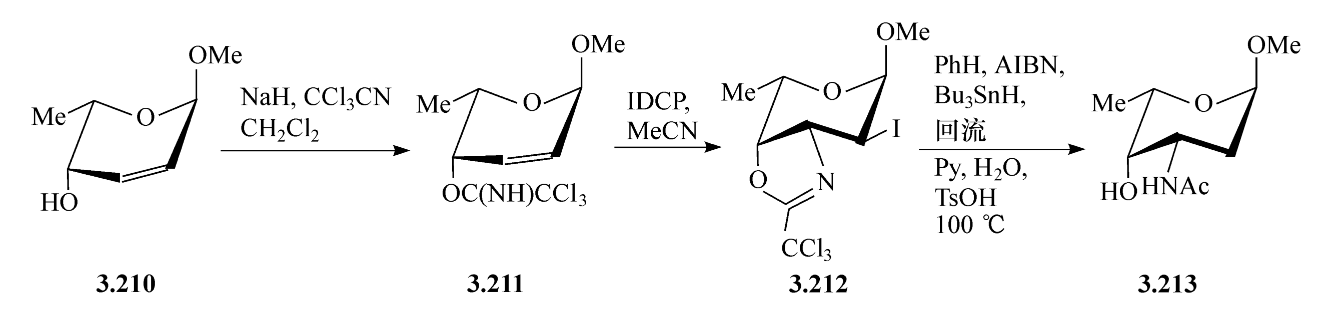


图 3.30 邻基介导的碘氨化

(6) 酮糖肟的还原

制备氨基糖的一个标准方法是用氢化反应或用试剂如氢化锂铝、硼烷、锌-铜的乙酸混合物,来还原肟或它们的 *O*-烷基、*O*-酰基衍生物,因为还原反应可能是高度立体选择性的,它已经成为由糖肟制备氨基糖的一个很有用的方法,而糖肟是由酮糖得来。

立体选择性的结果取决于所用的还原条件,如图 3.31 所示。例如,用硼烷还原酰化的肟 **3.214**,主要得到 **3.216**,它的乙酰胺基处于平伏键(即 H 在 C-3 由直立键处攻击),乙酰胺基处于直立键的衍生物 **3.215** 是副产物;它的非乙酰化的类似物 **3.217** 的催化还原,则给出乙酰胺基处于直立键的 3-氨基糖 **3.218** 为主要产物,氨基处于平伏键的 **3.219**[100]是副产物。反应所以这样发生,可能是由于 **3.217**

中的游离羟基与催化剂有吸附作用，其氧亚氨基，在平伏键方向(糖环下方)被吸附到氢富集的催化剂表面，加速了把一个平伏键的 H 转移到 C-3 上的反应。

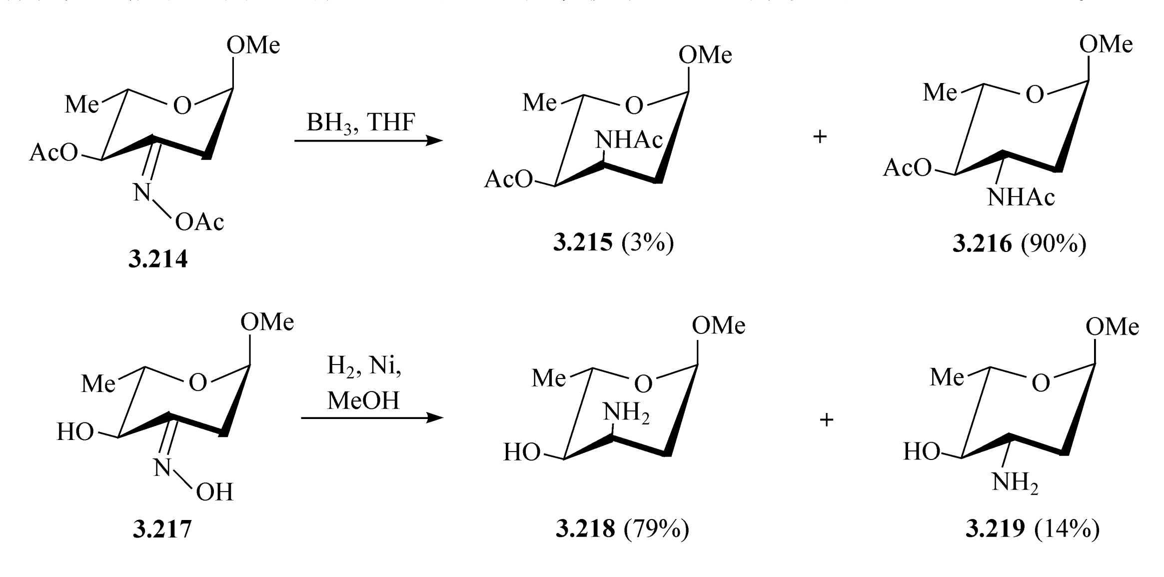


图 3.31　肟还原的立体选择性

与氧亚氨基相邻的基团同样影响还原反应的立体化学。例如，β-糖甲基苷的肟 **3.220** 的催化氢化，给出唯一的产物 β-氨基甘露糖苷 **3.221**，它在 C-2 有一个直立键的氨基，其原因与对 **3.217** 的催化氢化的解释相同。另外，α-的异构体 **3.222**，它有一个直立键的甲氧基在 C-1，能阻止催化剂从 C-2 的氧亚氨基的较低的一面(平伏键方向)接近，因此主要产物为氨基葡萄糖的衍生物 **3.223**，虽然产率平平，如图 3.32 所示[101]。

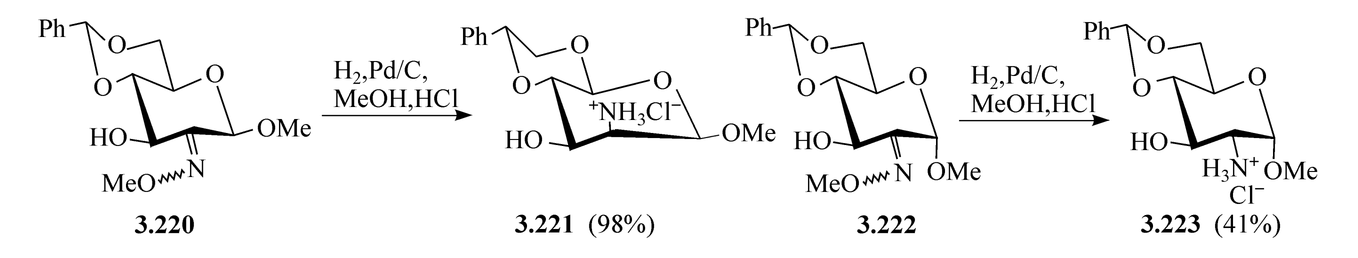


图 3.32　肟还原时邻基的影响

2-甲氧亚氨基-α-葡萄糖苷 **3.222** 在还原时，可用不同的试剂控制产物的构型，用氢化锂铝还原得到的主产物是 2-氨基-2-脱氧-甘露糖的衍生物 **3.224**，在 THF 中用硼烷或用钯在酸性条件下催化氢化，主要得到氨基葡萄糖的衍生物 **3.223**[102]。

(7) 醛糖与芳基氨和氢氰酸的反应

醛糖与芳基氨和氢氰酸的反应方法是 Kiliani 合成醛糖方法的改进。用游离糖与芳基氨缩合,得到亚氨,不经分离,直接用无水的氢化氰处理,得到的氨基氰化物在氢化时伴随着芳基的氢解,接着水解,得到高产率的 2-氨基-2-脱氧醛糖的叉向异构体的混合物,其中,一个异构体往往占优(见图 3.33)。用这个方法已经制备了一些 2-氨基-2-脱氧戊糖和己糖,通常粗产物的产率很高,但是当用分步结晶法或其他方法分离时,会损失很大,因此,得到某一种纯的异构体的量并不大。

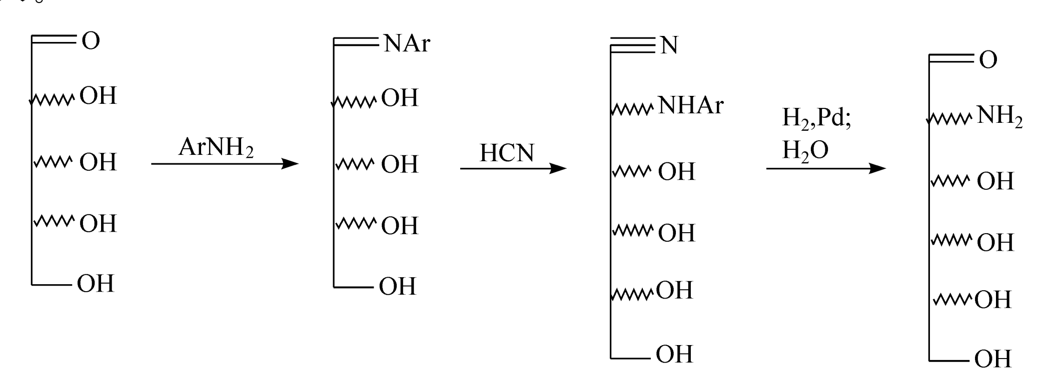


图 3.33 醛糖与芳基氨和氢氰酸的反应制备氨基糖

(8) 氨基脱氧糖的叉向异构化

当酰胺基与好的离去基团相邻时,能导致取代反应的发生。在反应中,酰胺基能够参与。这就提供了一种方法,能使与氨基基团相邻的碳原子的立体化学发生转变。例如,3-乙酰胺基-3-脱氧-4,6-*O*-苄叉基-2-*O*-甲磺酰基-α-D-塔罗吡喃糖甲基苷 **3.54**,能转化为相应的半乳糖构型的 2-羟基的衍生物 **3.56**(见图 3.7)。

通常的叉向异构化,特别是与端基碳相邻的碳的叉向异构化,要在碱性条件下进行。已经将此方法应用于 2-乙酰胺基-2-脱氧醛糖的制备,但是,由于涉及异构体平衡的过程,要想得到纯的异构体,繁重的分离工作是不可避免的。

3.3.2 氨基糖的反应

3.3.2.1 酰化、*N*-脱酰基以及酰基迁移

全乙酰化是个很简单、直接的反应,但是如果小心控制条件,选择性的羟基或氨基乙酰化都能实现。在含有乙酸酐的醇的或水溶液中,由氨基的盐释放出来的游离氨基能够被选择性的 *N*-乙酰化(见图 3.34a)。另外,在酸性介质中,氨基已被质子化,不再具有亲核的特性,此时用酰基卤带物能进行羟基的选择性酰化(见图 3.34b)。

另外一个制备这些化合物的方法,是全乙酰化的氨基糖的选择性脱乙酰基。例如,用甲醇的氨溶液处理全乙酰化的氨基糖,能选择性地脱掉所有羟基上的乙

酰基,而氨基上的乙酰基维持不变。在 0℃用 1mol/L 的氢氧化钠水溶液处理,也得到相同的结果[69]。用甲醇钠-甲醇也能选择性地脱掉羟基上的乙酰基。氨基上的乙酰基仅在强酸或强碱条件下,才能被移除[69]。反过来看,三乙基氧四氟硼化物能选择性地移除氨基上的乙酰基,经由一个中间体 **3.225**（见图 3.35),这个中间体能够被分离[103,104]。用金属钙-液氨同样能移除氨基上的乙酰基[105]。

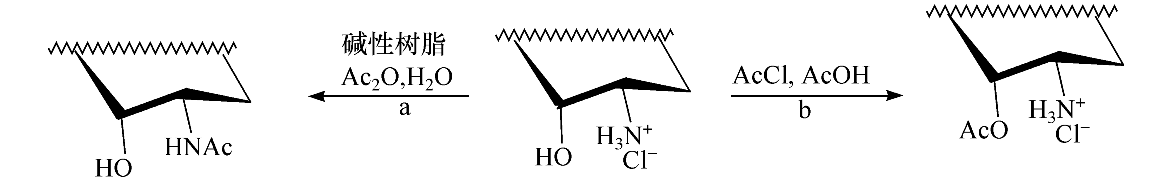


图 3.34　羟基和氨基的乙酰化

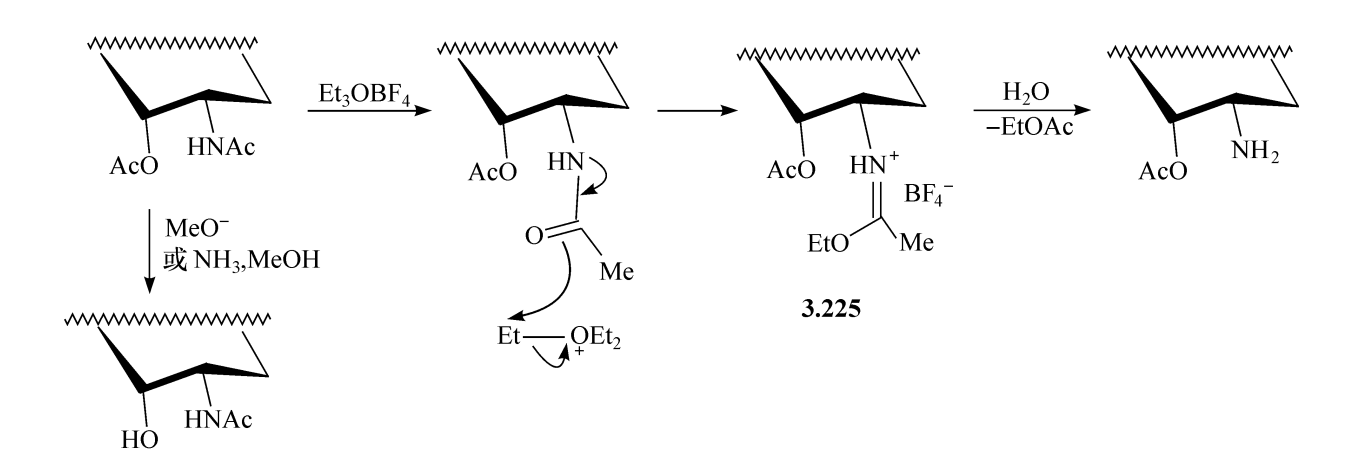


图 3.35　选择性地脱掉氨基上的乙酰基

部分酰化的氨基脱氧糖能够经历酰基迁移,这给结构测定增加了困难。例如,在碱性介质中,迁移主要发生在由氧到氮的原子上,而在酸性的条件下,酰氧基更稳定,此时氨基被质子化。

2-邻苯二甲酰基保护的氨基糖是合成 2-氨基-2-脱氧寡糖常用的原料,它们由氨基糖与邻苯二甲酸酐在 pH＝9 下反应得到[94,106]。反过来,脱邻苯二甲酰基能够用肼解[106]脱除,但有时有副反应发生[107]。Garegg 和 Ogawa 发现,用还原水解法,即在异丙醇中用 $NaBH_4$ 还原,接着用乙酸水解,能有效地移除邻苯二甲酰基[107,108]。

EtOH, H_2O,Na_2CO_3

NH_2NH_2,EtOH,H_2O, 回流

3.3.2.2 烷基化

N-甲基化可以通过选择性地 *N*-甲酰化,接着再还原甲酰胺基而达到(见图 3.36a)。选择性地 *N*, *N*-二甲基化最满意的一个方法,是在甲酰氨的水溶液中用钯催化氢化(见图 3.36b)。还原氨化的方法已经被用于制备烷基氨的糖,只要把相应的氨基糖、酮或醛与氰基硼氢化钠放在一起反应即可[109]。

图 3.36 氨基糖的氨基的烷基化

使氨基糖上的羟基进行直接地、选择性地 *O*-甲基化还未实现,因此氨基糖的甲基醚的制备首先是选择性地 *N*-乙酰化,接着再将游离羟基甲基化,最后脱掉氨基上的乙酰基,如下反应式所示

3.3.2.3 亚硝酸脱氨[110]

当脂肪氨用亚硝酸处理时,生成不稳定的重氮盐,它能很快裂解,给出氮气和

碳的阳离子。这个阳离子能够直接与溶剂,或者与可能的分子内亲核试剂反应,也可以经历 Wagner-Meerwein 重排。带有游离氨基的糖的行径与脂肪胺类似。1,2,3,4-四-*O*-乙酰基-6-氨基-6-脱氧-D-葡萄吡喃糖(**3.226**)在重氮化后,得到不稳定的重氮盐 **3.227**,与水直接反应,得到 6-羟基糖的四乙酸酯(**3.228**)。

$NaNO_2$, HCl　　H_2O

3.226　　**3.227**　　**3.228**

由 2-氨基-2-脱氧的葡萄吡喃糖甲基苷得到的重氮衍生物[111],以及由 3-氨基-3-脱氧的葡萄吡喃糖甲基苷得到的重氮衍生物,通过吡喃环键的 1,2-迁移,能产生碳阳离子,能给出环缩小的呋喃糖的产物(见 3.7.2 节 **3.518** 转化为 **3.517**)。亚硝酸脱氨已经被用于杂聚多糖的 2-氨基的脱除。

3.3.2.4　与酸和碱的反应

所有的氨基糖都是碱性的,其中很多能与无机酸形成结晶的盐的碱的强度随氨基在糖链上的位置而变化,但是它们都比环己氨的碱性弱,可能是由于邻近碳原子的氧取代基的诱导效应。当端基未被保护时,在 2,3 或 6-位有氨基的糖在酸中是稳定的,但是在碱性溶液中,2-及 3-氨基糖容易失掉它们的氨基,3-氨基糖的反应发生的尤其快。其机制类似于 2.1.8 节中描述的醛糖碱催化降解。醛糖-酮糖的异构化在这些条件下能够发生,由 2-氨基糖得到亚氨的化合物,水解后能脱掉氨基。C-4 和 C-5 的氨基糖的性质与此不同,在碱性中比在酸性下更稳定。

3.3.2.5　由 *N*-环亚胺参与的取代反应

酰胺基糖的磺酸酯化合物中,磺酸酯基的取代反应,能够通过邻位反式的酰胺基的氮原子的邻基参与而发生,得到氮三元环,它们是环氧化合物的氮的类似物。例如,如图 3.37 所示,位阻大的异丙醇钠试剂是一个适宜的催化剂,能使 3-*O*-对甲苯磺酰基葡萄糖苷 **3.229** 变为 2,3-二-脱氧-2,3-环亚胺-阿罗吡喃糖苷 **3.232**,反应中不存在异丙氧基对对甲苯磺酸酯的直接取代,但同时脱掉了苯甲酰基。用氢化钠能产生类似的转换,但是不发生脱苯甲酰基的反应,得到 **3.231**,产率为 95%[112],另外一条合成环亚胺化合物的途径是应用叠氮化合物,如由 **3.230** 到 **3.232** 的转化,是通过用还原剂肼、Ni 或四氢锂铝还原叠氮基进行的[113]。

虽然在结构上与环氧化合物类似,但环亚胺不与碱或氢化锂铝发生反应,与

酸的反应也与环氧化合物不同，因为环亚胺能形成季铵盐，如在丙酮⁻稀盐酸中，**3.232** 形成季铵盐，同时脱掉苄叉基，得到 **3.234**。但是 *N*-乙酰基的衍生物对开环反应很敏感，例如，在温和的条件下，用氯化氢处理乙酰化的 **3.232**，产生反式二直立键开环的产品，苄叉基完好无损，得到 2-位氯代的化合物 **3.233**。

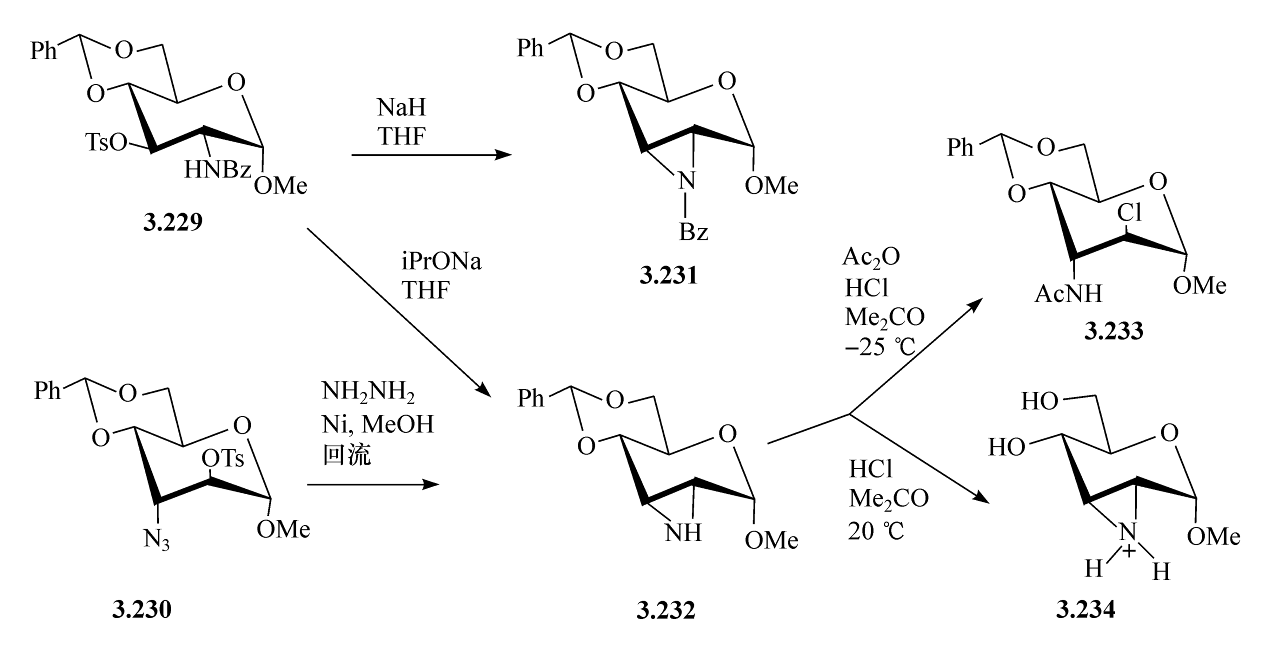


图 3.37　糖的环亚氨的生成及反应

糖的环亚胺环能够用很多的亲核试剂打开，其中，叠氮离子、硫代乙酸离子、卤离子都能以反式二直立键的方式开环，就像与环氧化合物的反应。例如，叠氮化钠攻击阿罗糖环亚胺 **3.231** 和 **3.232** 的 C-2，分别得到 85％和 86％的阿卓糖的产物 **3.235** 和 **3.236**。α-D-甘露糖的环亚氨 **3.237**，能被叠氮离子在 C-3 攻击，得到 3-叠氮-D-阿卓糖的化合物 **3.238**。

Ph　O　O　OMe　N　Bz　**3.231**　NaN_3 / DMF →　Ph　O　O　N_3　HNBz　OMe　**3.235**

Ph　O　O　NH　OMe　**3.232**　NaN_3 / DMF →　Ph　O　O　N_3　NH_2　OMe　**3.236**

3.237　→ NaN_3, DMF →　3.238

3.3.2.6　2-氨基-2-脱氧醛糖的反应

(1) 稳定性

在中性的水溶液中,不取代的 2-氨基糖是不稳定的,因此,它们的储存都是以氨基糖的盐或以酰胺基糖的形式。游离糖的分解能产生多种物质,有些是二聚体,很容易被氧化(见图 3.38)。

$-2H_2O$　O_2

图 3.38　不取代的 2-氨基-2-脱氧醛糖的二聚和氧化

2-氨基糖在很温和的条件下,能够用茚满三酮(1,2,3-triketoindane)氧化降解,去掉一个碳原子,用这样的方法,已糖降解为戊糖,后者很容易用纸层析法鉴定,因此,这个降解反应能用于氨基糖的鉴定。

(2) 糖苷化

2-氨基糖的 Fischer 糖苷化反应以及 2-氨基糖苷的水解反应都不能进行,因为碱性的氨基被质子化,得到季铵盐,它不易再发生反应,*N*-乙酰化后就克服了这个困难,因为乙酰胺基的碱性较小,不会阻止反应。其他的制备糖甲基苷的方法将在下面论述。

(3) 酰基糖卤代物的生成

在 2-氨基糖基卤代物中,由于 *N*-乙酰基与反应的中心 C-1 距离很近,重排能够发生(见图 3.39),这个重排依赖于 *N*-乙酰基的性质[114]。例如,*N*-酰基葡萄糖溴代物 **3.239**,在一般的溴化剂乙酸/溴化氢中,与另外两个化合物 **3.240** 与 **3.241** 处于平衡,到底哪个化合物容易被分离,依赖于条件。**3.240** 与 **3.241** 被中和,或其他 Δ^2-噁唑啉溴代盐被中和,都得到 Δ^2-噁唑啉如 **3.244**。*N*-乙酰基的糖衍生物 **3.239**

很容易生成㗁唑啉的溴代盐**3.240**，而 *N*-对甲氧基苯甲酰基衍生物 **3.242**，则生成㗁唑啉的溴代盐 **3.243**。*N*-乙酰基衍生物 **3.239** 在微量水存在下，在乙醚中能重排为 **3.245**。

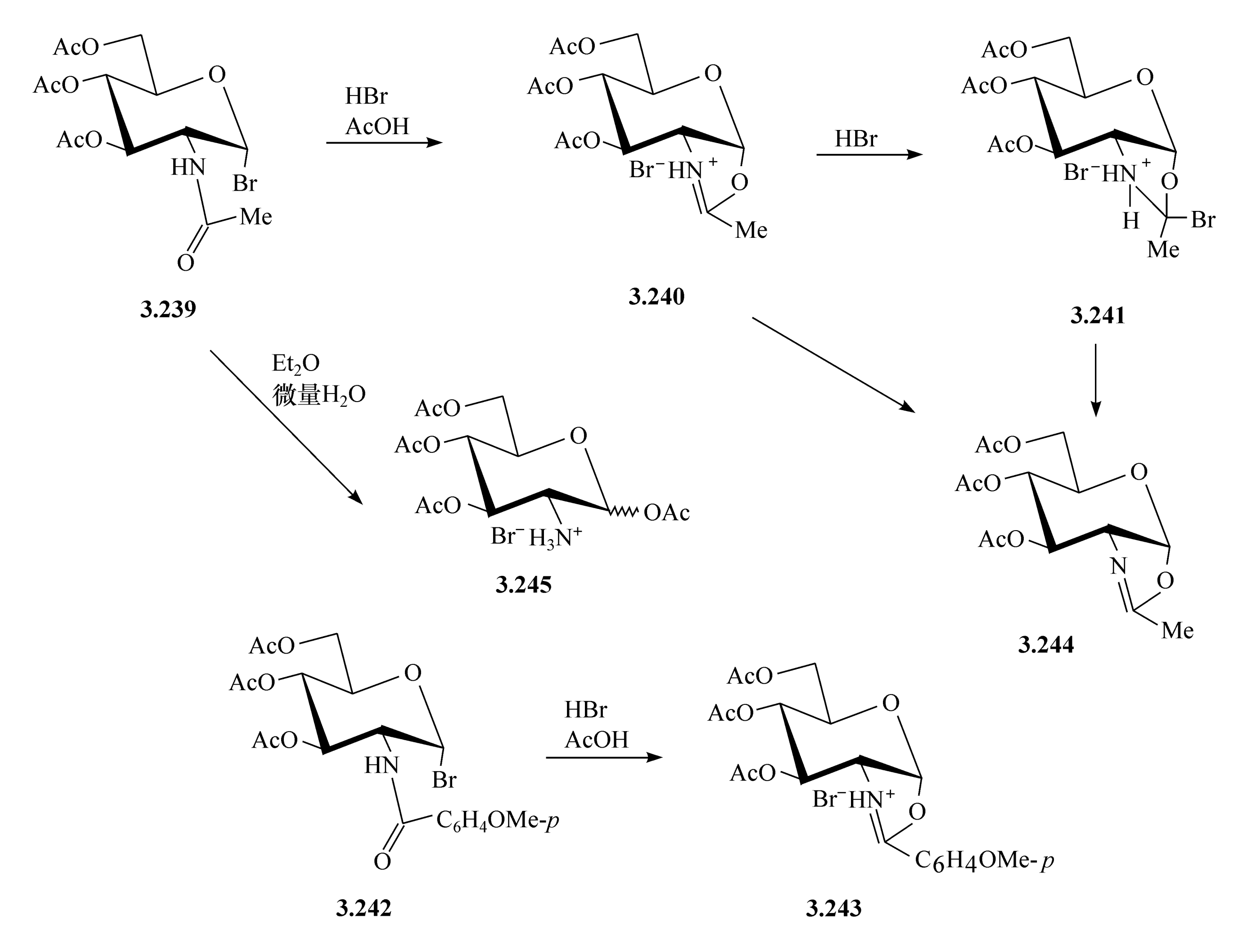


图 3.39　糖溴代物酰胺基的重排

氨基糖的氯代物不太容易发生这些变化，因此，2-乙酰胺基-2-脱氧-3，4，6-三-*O*-乙酰基 α-D-葡萄吡喃糖的氯代物（**3.246**）能以 79％的产率通过 2-乙酰胺基-2-脱氧-D-葡萄糖与乙酰氯的反应得到[115]。

HO　HO　HO　O　HN　OH　Me　O　　AcCl　　AcO　AcO　AcO　O　HN　Cl　Me　O

3.246

在水的存在下，2-乙酰胺基糖的卤代物能重排为糖的 1-*O*-乙酰基-2-氨基氯化氢盐，如图 3.39 所示生成 **3.245** 的反应一样，这是单酰化的氨在酸性介质中的性质。

2-乙酰胺基糖的卤代物能用于制备 1,2-反式的糖苷。例如,无论是 1-卤代衍生物 **3.239**,还是 的溴化氢盐 **3.240**,在用甲醇处理时,都能产生 β-葡萄吡喃糖甲基苷 **3.247**。苯甲酰胺基的溴代物 **3.248**,或其 的溴化氢盐 **3.249**,在用甲醇处理时,都能产生 β-葡萄吡喃糖甲基苷 **3.250**。

3.239　MeOH →　3.247　← MeOH　3.240

3.248　MeOH →　3.250　← MeOH　3.249

容易被分离的 是最有用的糖基化试剂,特别适用于在比较高的温度下,用酸催化的反应,它们已经成功的用于一些寡糖的合成以及一些带有一些特殊非糖体的糖苷的合成,如 **3.253** 的合成[116]。所用的 能由全酰化的 2-氨基糖,用四氯化锡或三甲基硅三氟甲磺酸酯催化转化而得。例如,2-乙酰胺基-2-脱氧-1,3,4,6-四-*O*-乙酰基-α-或 β-D-葡萄吡喃糖(**3.251**),给出高产率的 2-甲基-(3,4,6-三-*O*-乙酰基-1,2-二脱氧-α-D-葡萄吡喃糖)-[2,1-*d*]-2- (**3.252**)[117,118],再与三氯乙醇作用就得到了 **3.253**。

3.251　$SnCl_4$, CH_2Cl_2 或 TMSOTf, $ClCH_2CH_2Cl$ →　3.252　Cl_3CCH_2OH, TfOH →　3.253

但是,2-邻苯二甲酰胺基糖产生有用的、稳定的溴代物如 **3.254**,它不生成 的衍生物,因此,它们常常用于寡糖的合成中,能有效地得到 1,2-反式的糖苷键,比 更好。关于含有氨基糖的寡糖的合成综述已见报道[119]。

3.254

3.3.2.7　4-氨基-4-脱氧-醛糖以及5-氨基-5-脱氧-醛糖的反应

氨基在4-氨基糖和5-氨基糖中相对于端基碳原子占有特殊的位置,因为如果对端基不保护,氨基就能参与环的形成。例如,5-叠氮基的醛糖 **3.255**,在还原后直接形成 **3.256**,脱水后形成3-羟基吡啶 **3.257**。当游离的氨基与酸不稳定的端基保护基共同存在于糖中,如 **3.258** 中时,要用另外一种方法,即用亚硫酸的水溶液水解,得到直链的亚硫酸化合物 **3.259**,因为醛基只要一生成就能被氨基捕获,而 **3.259** 与水溶性的碱加成,能使醛基由硫的加合物中释放出来,与两个氨基缩合环化得到 **3.260**(图3.40)。

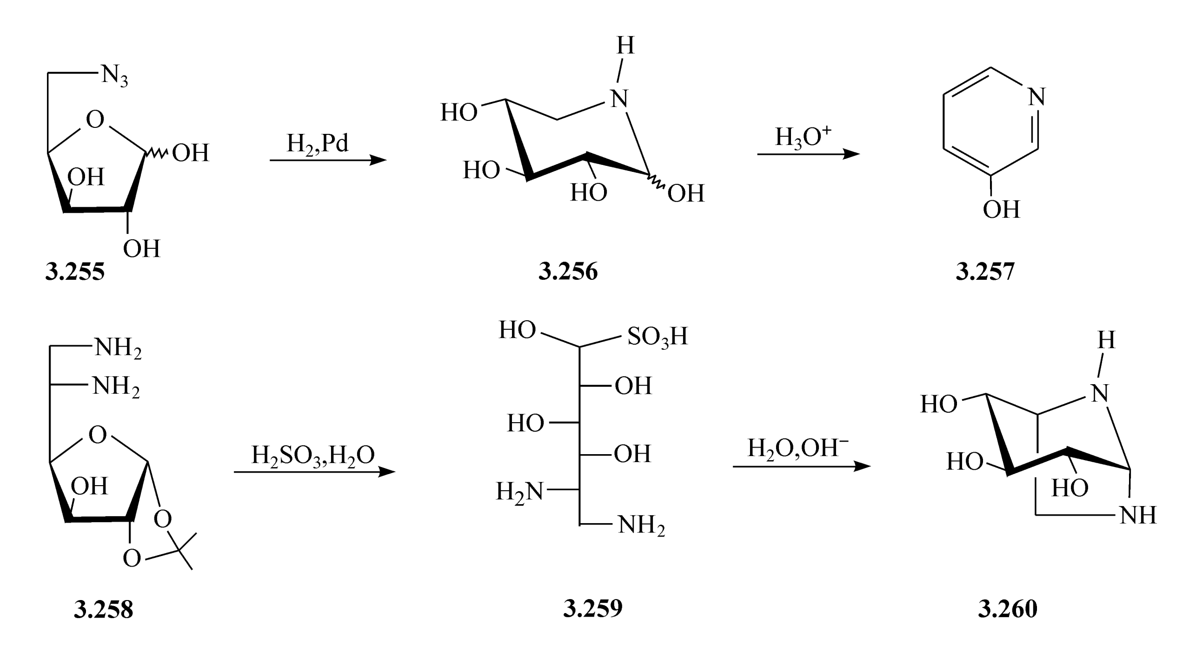


图3.40　4-氨基及5-氨基糖的制备

由于氨基有这些特性,为得到这些氨基糖需要用特殊的方法。当叠氮化合物为前体时,要首先移除所有的保护基,然后在中性条件下通过还原得到氨基糖。

4-氨基糖能形成五元环[120],它既能以五元环的氮杂环形式存在,也能以六元环的形式存在,而5-氨基-5-脱氧-的类似物能形成呋喃环和哌啶环。例如,4-氨基-4-脱氧-L-木糖能在与二聚体平衡中形成五元环 **3.261**。即使这个糖具有较强的形成六元环的能力,但4-氨基仍有足够的亲核性来形成五元环。当4-氨基-4-脱氧-L-木糖 **3.261** 的4-氨基被乙酰化后,其亲核性减弱,就会以吡喃环的形式 **3.262** 存在。

H
N
HO
OH
HO
OH
3.261

MeOH
Ac_2O

O
OH
AcHN
OH
OH
3.262

另外一个演示这种互变异构的例子是氨基木糖 **3.263** 中的 5-氨基的乙酰化后减少了它的亲核性，其水解后的化合物主要以位阻上占优势的六元环 **3.264** 的形式存在，但也存在相当数量的五元环的结构 **3.265**。所以，C-5 的乙酰胺基做不到使分子只接受六元环的形式，因为通过 4-氧原子的关环能给出少量的五元环。诺基瑞霉素(5-氨基-5-脱氧-D-葡萄糖)**3.154** 是个抗生素，已经用和上面所述的非常类似的方法合成[121]，是由非糖的前体合成的[122]。如所预料的，它以六元环的状态存在，因此能够以硫代的加合物 **3.155** 被捕获。很多含磷的糖的类似物也以半缩醛的形式得到[123]，而含硫的化合物将在 3.4.2 节中讨论。

AcHN　O　OH　O　O　H_3O^+　Ac　N　HO　HO　HO　OH　AcHN　O　OH　OH　OH

3.263　**3.264**　**3.265**

3.3.2.8　颜色试验

有两个灵敏的颜色试验可用于氨基糖的检测[69]。一个是 Morgan-Elson 试验，当在碱性条件下，用 4-(二甲基胺)苯甲醛($Me_2NC_6H_4CHO$)为试剂时，2-乙酰胺基糖产生红色；另一个试验是 Elson-Morgan 试验，用类似的试剂，2-氨基糖能产生红色。

3.4　硫　代　糖

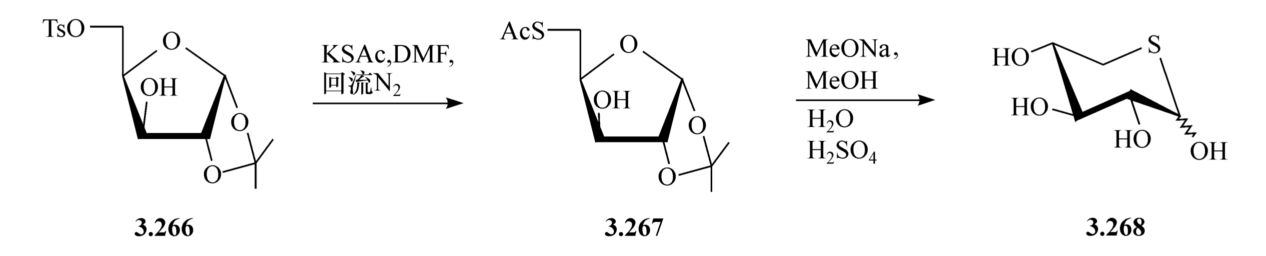
在糖分子中用硫取代氧得到的一类化合物，叫硫代糖[124]。在 2.1.3 节中，已讨论了一个特殊的情况，即硫代糖苷和硫的缩醛，其中端基异构中心的环外的氧原子被取代，而这里将论述硫原子在其他位置的化学。这些化合物在命名时，要在被取代的位置加上“硫”的前缀(因此就不再需要脱氧的前缀)。自然界中重要的硫代糖是硫糖苷，但也有例外，如 5′-甲基硫代鸟苷在酵母的萃取物中已被发现，而它的阿拉伯糖的异构体已经由海栓 *Doris vercoca* 的腺和盖中分离到[125]。5-硫代糖存在于海绵中[126]，而 2,6-二脱氧-4-硫-D-核糖-己吡喃糖存在于抗癌的抗生素中[127,128]。

3.4.1　硫代糖的合成

3.4.1.1　取代反应

一个最常用的在糖中引入硫的方法，是用含有硫的亲核试剂取代处于适当位

置的离去基团。例如,用硫氰离子 SCN^-、硫乙酸阴离子 $Me(CO)S^-$、苄基硫阴离子 $PhCH_2S^-$ 以及乙基磺原酸阴离子 $EtO(C{=}S)S^-$[129],用它们能够得到含硫的化合物及硫代糖。与预期的一样,在一级碳的取代容易发生。例如,5-*O*-对甲苯磺酰基木糖的衍生物 **3.266**,与硫乙酸阴离子 $Me(CO)S^-$ 发生取代反应,得到 5-硫-D-木糖(**3.267**),除掉乙酰基后再水解,得到六元环化合物 **3.268**。



2,3,6-三-*O*-苯甲酰基-4-*O*-对甲苯磺酰基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷(**3.269**)与硫氰离子 SCN^- 的反应就要慢得多,得到 4-硫氰半乳糖的衍生物 **3.270**,如图 3.41 所示[130]。接着还原和脱保护给出 4-硫代半乳糖苷(**3.271**),将它乙酰解,得到一个由呋喃糖乙酸酯 **3.272**(α-)、**3.272**(β-)和吡喃糖(**3.273**)组成的 4∶2∶1 的混合物,这表明,这个糖有强烈的成为五元环的倾向,硫是处于五元环中的。

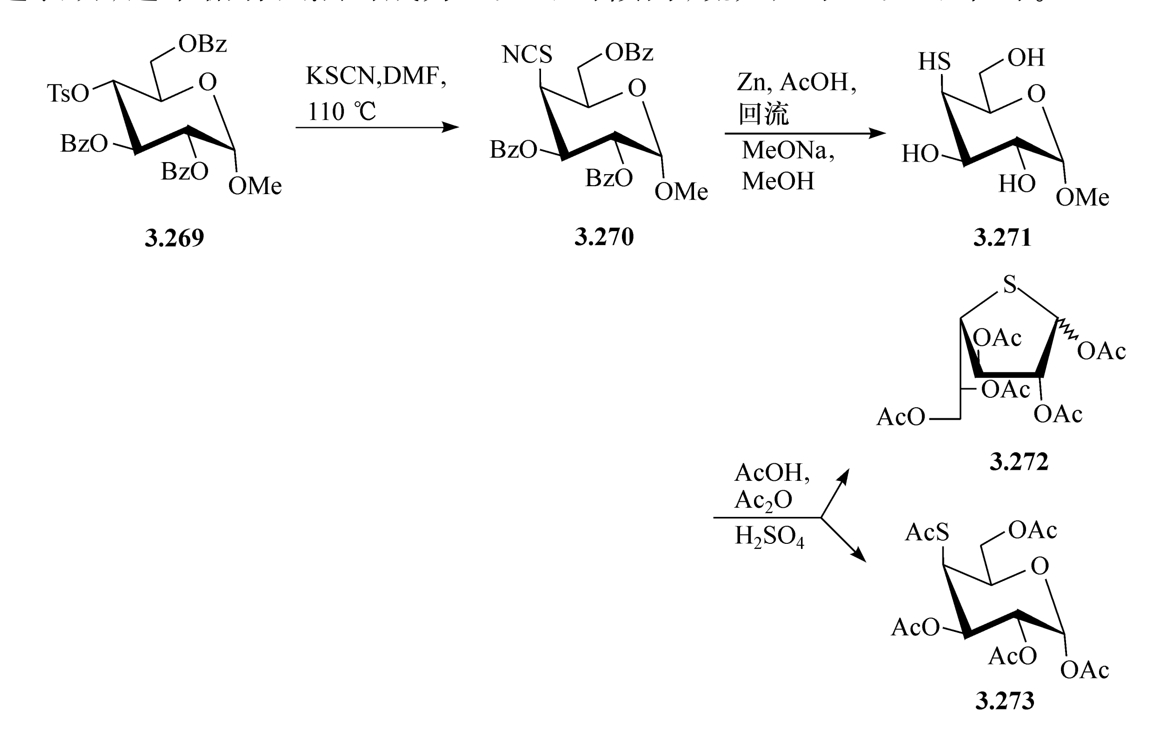


图 3.41　4-硫-D-半乳糖的制备和乙酰解

热引发的分子内的异构化,能在磺原酸的甲基酯中发生,用此反应可制备硫代糖。例如,1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-3-*O*-甲硫基硫代羰基-α-D-葡萄呋喃糖(**3.274**),在热解后,得到 3-*S*-甲硫基羰基硫代的异构体[RS(C=O)SMe] **3.275**[131,132],接着进行氨解,得到 1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-3-*S*-α-D-葡萄呋喃糖(**3.276**)。

热裂解　氨解

3.274　3.275　3.276

Mitsunobu 反应也能用于将糖的一级羟基转化为相应的硫代糖，反应能以一锅煮的方式进行。例如，二-*O*-异丙叉基-α-D-半乳吡喃糖（**3.277**），与硫代乙酸、重氮二异丙基二羧酸酯及三芳基磷在 THF 中反应时，转化为 6-*S*-乙酰基-6-硫代半乳糖衍生物 **3.278**，产率 80%[133]。

AcSH, *i*PrOOC—N═N—COO*i*Pr, Ph_3P, THF

3.277　3.278

3.4.1.2　环氧化合物的开环

环氧化合物的开环反应很多是亲核开环。例如，2,3-缩水-4,6-*O*-苄叉基-α-D-阿罗吡喃糖甲基苷（**3.72**）与苄硫醇反应，得到 2-硫代的衍生物 **3.279**，然后经过还原移除保护基，能够产生 2-硫代-α-D-阿卓吡喃糖甲基苷 **3.280**[134]。

BnSH

3.72　3.279　3.280

有时用亲核试剂如硫氰酸或硫脲与环氧化合物能发生更复杂的反应，直接得到环硫化合物，如图 3.42 所示的，由 5,6-缩水-L-艾杜糖的衍生物 **3.281**，转化为 D-葡萄糖-5,6-环硫化合物 **3.282**[135]。再经乙酰基取代，得到 5-硫代葡萄糖的衍生物 **3.283**。这个取代的可能的机制已在图中说明，首先是硫脲打开环氧的环，然后形成含硫和氧的五元杂环，经过重排得到 6-位为硫阴离子的中间体，此硫阴离子从 C-5 的背后进攻，失掉一个尿素分子，得到含硫三元环的葡萄糖化合物 **3.282**，用乙酸阴离子从 C-6 进攻，打开硫的三元环，得到葡萄糖构型的 5-硫代物

3.283。

图 3.42 由 L-艾杜糖的 5,6-缩水内醚制备 5-硫代葡萄糖的衍生物

用硫脲处理 2,3-缩水-4,6-*O*-苄叉基-α-D-阿罗吡喃糖甲基苷(**3.72**),得到 4,6-*O*-苄叉基-2,3-硫代内醚-α-D-甘露吡喃糖甲基苷(**3.284**),产率 63%[136]。

为了形成甘露糖的环硫化合物,开环的中间体要由一个椅式的构象转变为船式的构象,这样才能由上述的机制得到所需的产物。环硫化合物能用亲核试剂开环[135]。

3.4.1.3 不饱和化合物的加成

含硫试剂与不饱和的糖衍生物的反应是制备硫代糖的一条途径,很多这一类型的反应都涉及游离基的参与。当糖烯与有—SH 基团的试剂反应时,1,5-缩水-2-硫代糖醇的产物生成,反应有很高的区域选择性,因为这些反应是游离基加成的反应。例如,三-*O*-乙酰基糖烯 **3.285**,在游离基引发剂枯烯(cumene)和过氧化氢的存在下,与硫代乙酸反应,得到 3,4,6-三-*O*-乙酰基-2-*S*-乙酰基-1,5-缩水-2-硫代-D-甘露糖醇(**3.286**)及葡萄糖醇 **3.287**,如图 3.43 所示[137]。

AcO OAc O AcO SAc
AcSH,枯烯 H_2O_2
AcO OAc O AcO SAc
AcSH −AcS
AcO OAc O AcO SAc
+
AcO OAc O AcO SAc

3.285　　**3.286** (61%)　　**3.287** (25%)

图 3.43　由糖烯制备硫代糖

通过用紫外线照射相应的硫醇,产生苄基硫或硫代乙酸的游离基,用类似的方法,将这些游离基加成到 5-脱氧-2,3-*O*-异丙叉基 β-D-赤式-五-4-烯呋喃糖甲基苷(**3.288**)上,反应是区域选择性的(见图 3.44),硫试剂都加成到 C-5 上。在 C-4的立体选择性也很高,大的硫代物与 2,3-缩酮环成反式,得到 5-硫代-D-核糖的衍生物 **3.289** 及 **3.290**[138]。这是一个热力学上稳定的产物,其中间物为 C-4 游离基的化合物。看来,可能是在所用的加成条件下,最后与氢游离基的反应是可逆的。因为在核苷化学中,由 C-4 的任何一面移走氢游离基都是可能的[139]。

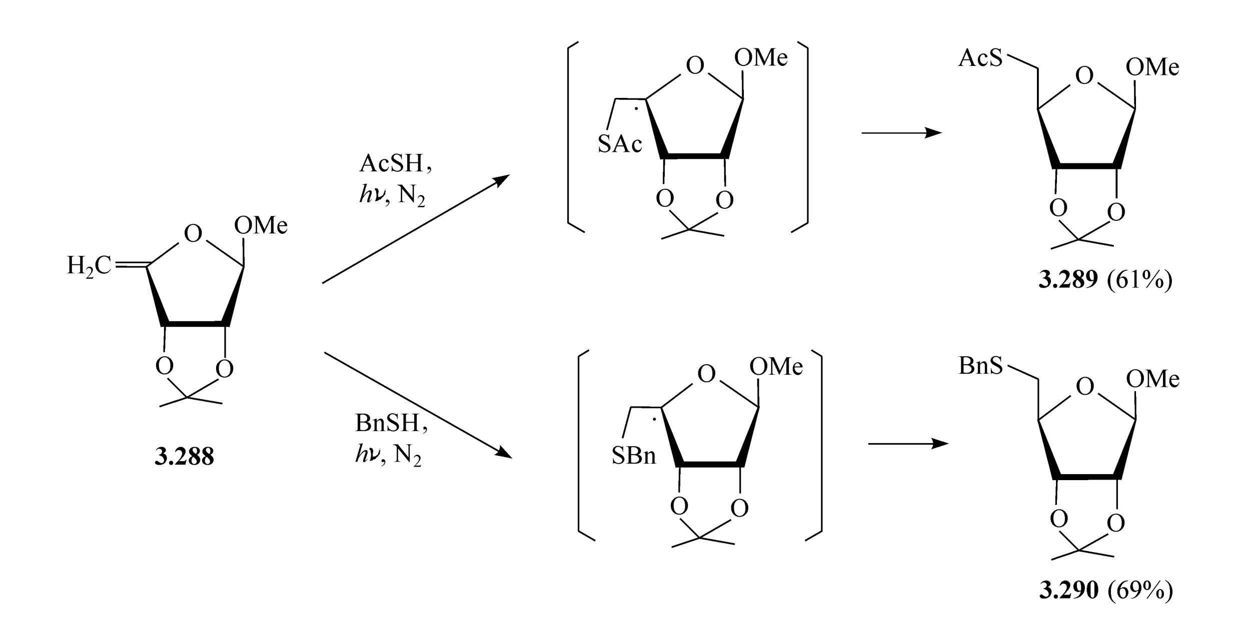


图 3.44　由 4,5-糖烯制备硫代糖

3.4.1.4　游离基引发的硫取代氧

游离基引发的硫代碳酸酯的重排是一个制备硫代糖的很好的方法。例如,用偶氮二异丁腈和限量的三丁基锡化氢处理 3,4-硫代碳酸酯 **3.291**,如图 3.45 所示,得到 3-硫代的糖衍生物 **3.294** 和 4-硫代的糖衍生物 **3.295**,构型维持不变。由此,硫代糖的 *O*-甲基苷能通过接下来的皂化反应将甲酸酯水解。反应的机制与硫代碳酸酯向脱氧糖的转化类似(**3.118** 的反应,见图 3.19)。但是,两个游离基中间

体**3.292**及**3.293**不是用试剂还原,而是被三丁基锡硫代酯中的硫原子捕获[140,141]。

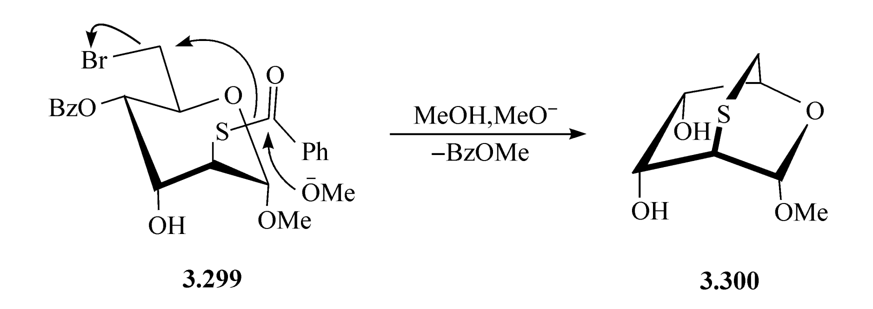
图3.45 游离基引发的硫取代氧

3.4.2 硫代糖的反应

虽然硫和氧原子是很接近的元素,但硫代糖及它们的衍生物的很多反应,与它们的氧的类似物的反应不同。最主要的特征是硫烷基经适当的亲电试剂处理后,很容易转化为硫的阳离子,这样能得到有好的离去基团的衍生物,可以用于亲核的取代反应中。与此相关的一个特征是硫的高亲核性。

这个高的亲核性可以由硫代苄基的参与看出,当4,6-*O*-苄叉基-2-苄基硫-3-*O*-对甲苯磺酰基-α-D-阿卓吡喃糖甲基苷(**3.296**),用叠氮化钠处理时,得到3-叠氮-3-脱氧的糖的衍生物**3.298**,仍具有阿卓糖的构型,构型最终得以维持,这表明这个反应经过了环硫离子的中间体**3.297**[142]。

这种类型参与的另一个例子是2,6-脱氧-2-硫代苯甲酰基-6-溴代-α-D-阿卓吡喃糖甲基苷(**3.299**),在碱作用下,脱除苯甲酰基的同时,由于硫的参与作用,能形成一个含硫桥的化合物**3.300**[143]。



硫基团迁移有很多例子，特别是对二硫缩醛的衍生物，硫烷基在特殊情况下能离开 C-1。例如，当 5-*O*-对甲苯磺酰基-L-阿拉伯糖的二乙基二硫缩醛（**3.301**），在丙酮的水溶液中加热时，一个硫原子取代对甲苯磺酸酯基，得到了一个环状的硫的阳离子 **3.302**，然后由 O-4 攻击 C-1，导致生成 5-硫乙基-1-硫-L-阿拉伯呋喃糖乙基苷（**3.303**）作为主产物[144]（见图 3.46）。

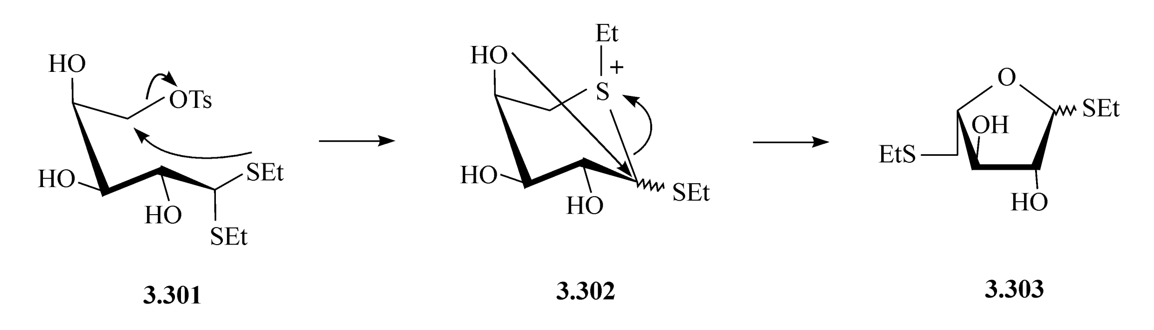


图 3.46　硫基团的迁移

酸催化醛糖二硫代缩醛 **3.304** 能发生类似的迁移，即由 **3.304** 首先得到 C-2—C-3的酰氧基的阳离子 **3.305**，然后发生硫烷基由 C-1 到 C-2 的迁移，同时发生构型的转换[145]。然后当酯基接着与 O-4 又形成一个酰氧基的阳离子，这个过程能够重复，硫基能够在 C-1 到 C-2 到 C-3 之间形成接力，直到生成含有几个硫基的化合物（见图 3.47）。3-*O*-苯甲酰基-1，2∶5，6-二-*O*-异丙叉基-α-D-葡萄呋喃糖（**3.309**）与乙硫醇反应，能直接给出 40％的 4-*O*-苯甲酰基-2，3，6-三-*S*-乙基-1，2，3，6-四-*S*-α-D-甘露吡喃糖乙基苷（**3.310**），都是先在 C-1 引入硫乙基，然后接力到直链的二硫缩醛的 C-2、C-3 和 C-6[146]。

硫的高亲核性是容易发生反应的原因，在合适位置的硫醇能通过分子内的加成与游离糖的羰基反应。例如，羰基与在 C-4 或 C-5 的硫基反应，能分别生成硫在环上的五元环和六元环[120]。4-硫代半乳糖 **3.271** 有强烈的成为硫五元环的倾向，如图 3.41 所示的在乙酰化时的互变异构物 **3.272** 和 **3.273**，与此不同的是，D-木糖的 5-硫代物 **3.268** 以及 D-葡萄糖的 5-硫代物，倾向于六元环的形式。

5-硫代-D-葡萄糖是和 D-葡萄糖最接近的一个类似物，它已经被几种不同的方法合成，但是能给出合理产率的最简单的一个方法，是通过 3-*O*-苄基-1，2-*O*-异丙叉基-5，6-环硫-α-D-葡萄呋喃糖 **3.282**。这个化合物的乙酰解打开环硫环，乙酸酯

基攻击一级碳,得到5-硫代葡萄糖的衍生物 **3.283**,脱掉保护后,得到硫代糖[135]。

图3.47 多硫代糖的生成

硫代葡萄糖的 α-异构体 **3.311** 在水溶液中很快变旋,速度比相应的 α-D-葡萄吡喃糖快得多,给出一个平衡的混合物,含85%的 α-异构体 **3.311** 和15%的 β-异构体 **3.312**,这与D-葡萄糖在溶液中平衡的比例不同,后者是 β-异构体占优[147]。这样的5-硫代吡喃糖苷的酸催化水解,其速度比相应的氧的吡喃糖苷快一个数量级[120]。5-硫代葡萄糖的生理性质也与葡萄糖的不相同,它能抑制葡萄糖的转移和细胞对葡萄糖的汲取,它也能抑制对葡萄糖有高需求的寄生物的生长。作为一个无毒的试剂,它能抑制小鼠中的精子产生,因此能控制老鼠的繁殖。它被用于癌症的研究,因为它能有效地破坏缺氧的细胞,保护有氧的细胞免受辐射的危害。

3.311 (85%) **3.312** (15%)

含有游离的硫醇的糖，当用氧化剂如碘、过氧化氢或空气处理时，容易形成二硫代物，但是这个反应也容易被还原剂逆转，很多糖的硫醇能够在氧化的状态下被分离，多数的硫醇与重金属离子形成稳定的盐，硫代糖常以它们的汞的衍生物储藏。

$$2RSH \underset{还原}{\overset{氧化}{\rightleftharpoons}} RSSR$$

硫能通过其空的 d-轨道，以大于 2 的价数形成化合物，所以氧化硫代物 R^1SR^2 能得到硫氧化物 R^1SOR^2，最后得到砜 $R^1SO_2R^2$。硫氧基没有平面的结构，因此硫是不对称的。当化合物 **3.313** 被高碘酸钠氧化时，得到两个能分离的立体异构的硫氧化物 **3.314** 及 **3.315**，而进一步用过酸氧化任意一个硫氧化物，得到同样的砜 **3.316**。

OAc OAc S O OMe **3.313** $NaIO_4$ **3.314** + **3.315** RCOOOH **3.316**

从制备的角度看，非端基硫糖的最重要的反应，是糖-S 键的还原裂解，这在脱氧糖衍生物的制备中颇有用。这个反应能在常压下，用 Raney 镍通过氢催化发生，例如，由相应的 2,3-环硫化合物 **3.317**，通过催化氢化脱硫，得到 4,6-*O*-苄叉基-2,3-二脱氧-α-D-赤癣糖-己糖甲基苷(**3.318**)。

Ph O O S O OMe **3.317** H_2,Ni Et_2O **3.318**

3.5　脱氧卤代糖

脱氧卤代糖，是糖中除端基羟基外的其他碳上的羟基被卤代的化合物，如被氟、氯、溴或碘取代，命名时，用脱氧和卤素的前缀，如 2-氯-2-脱氧葡萄糖[40,148]。

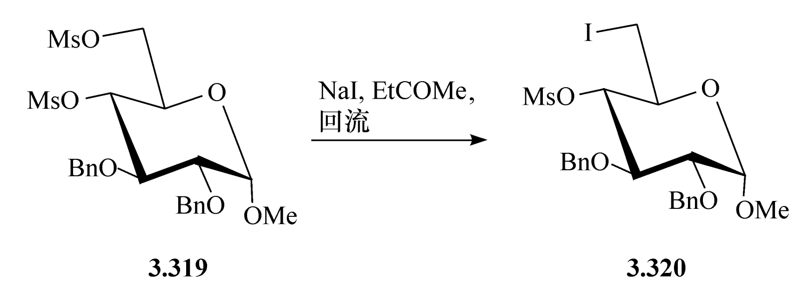
卤素在端基碳上的糖被称为糖基卤。

3.5.1 脱氧卤代糖的合成

3.5.1.1 磺酸酯的取代

用卤素取代羟基的一个最好的方法是用亲核试剂取代磺酸酯,这在 3.1.2 节中已讨论过。糖的对甲苯磺酸酯和甲磺酸酯是常用的,但三氟甲磺酸酯的引入,使得二级羟基的取代成为可能,而在此前,用老的方法是很困难的。碱金属的卤代物或溶解度更好的四烷基季铵盐,常常作为卤素的来源。当在非质子的极性溶剂如二甲基甲酰胺、二甲亚砜或六甲基磷酸三酰胺(HMPIT)中进行二级的取代反应时,碱金属的卤代物很有效。但是 NaI 在很多有机溶剂中都有很好的溶解度,因此在回流的丙酮和丁酮中,这个强亲核性的试剂能够进行取代反应。另外,氟在二级碳的取代是最困难的,因为它的离子的亲核性弱。氟化铯、四丁基氟化铵、四丁基铵二氟化物(Bu_4NHF_2)及三(二甲基氨)硫(三甲基硅)二氟代物[$(Me_2N)_3S(Me_3SiF_2)$](TASF)对合成糖二级碳的氟代物是最好的试剂[149,150]。

6-脱氧-6-卤代的吡喃糖衍生物能够很容易地由选择性地取代一级碳上的磺酸酯来实现,如 4,6-*O*-甲磺酰基化的葡萄糖 **3.319**,在沸腾的丁酮中与碘化钠反应,转化为相应的 6-碘代-6-脱氧葡萄糖 **3.320**[151]。



葡萄呋喃糖三甲磺酸酯 **3.321**,在甲醇中与氟化钾反应,转化为相应的 6-氟代-6-脱氧葡萄糖 **3.324**[152](见图 3.48)。当用碘对糖的邻二磺酸酯 **3.321** 进行取代时,常常生成烯类化合物 **3.323**,如图 3.48 所示。

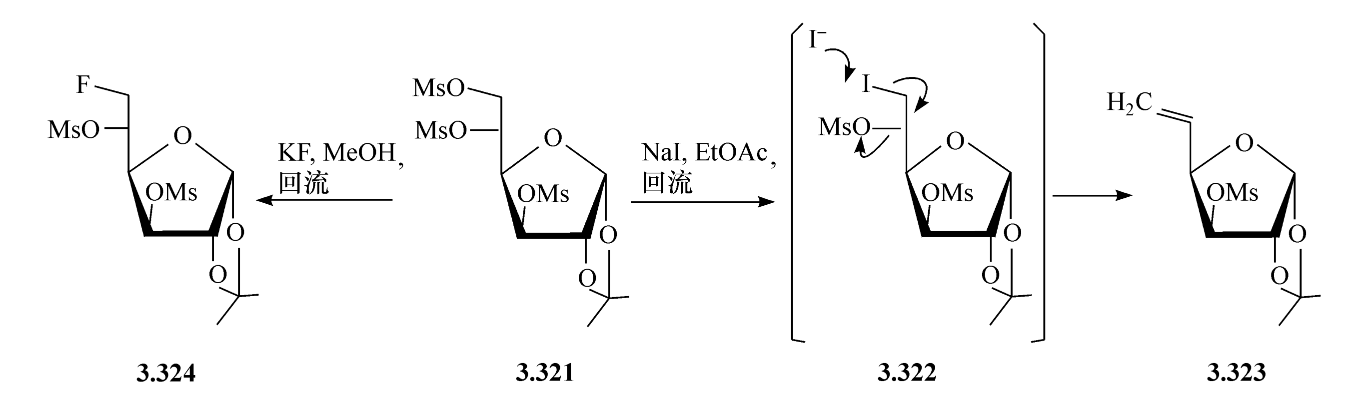


图 3.48 邻二磺酸酯的氟代和消除

由 **3.321** 向烯醇衍生物 **3.323** 的转化，其中间物为一级的碘代物 **3.322**[153]。在这样的反应中，二级的磺酸酯基不进行分子间的取代，而是被消除。另外，二-*O*-异丙叉基-α-D-葡萄呋喃糖 **3.33** 的 3-位的三氟甲磺酸酯基却被容易取代[16]。但是只有 3-脱氧-3-碘代阿罗呋喃糖的衍生物 **3.34**，能够以满意的产率得到，3-溴或 3-氯代的阿罗呋喃糖的衍生物在制备时，都伴有可观量的 4-烯醇 **3.37** 生成，用氟离子进行取代时，4-烯醇 **3.37** 是唯一的产物[154]（见图 3.3）。

与此相对照的是，所有的 3-脱氧-3-卤代-1，2-*O*-异丙叉基-α-D-葡萄呋喃糖都能很容易地由相应的 1，2-*O*-异丙叉基-3-*O*-磺酰基阿罗呋喃糖的衍生物得到。即使是难驾驭的氟化物的取代，用 3-*O*-三氟甲磺酸酯 **3.29** 或不太活泼的 3-*O*-对甲苯磺酸酯 **3.26** 都能顺利地得到氟取代的化合物[154,155]。

2-脱氧-2-卤代的糖是仅有的、难以用取代反应制备的糖，端基碳的构型对这些反应影响很大。只有 2-脱氧-2-氟代的葡萄吡喃糖和 2-脱氧-2-氟代的甘露吡喃糖的衍生物能由相应的 β-甘露糖苷和 β-葡萄糖苷的 2-三氟甲磺酸酯得到，而 α-的异构体只能给出很低产率的 2-氟代物[149,150]。

端基碳的构型对合成 2-脱氧-2-卤代的呋喃糖也有影响。所有的四个 2-脱氧-2-卤代的阿拉伯呋喃糖苷 **3.326**（I 代）、**3.327**（Br 代）、**3.328**（Cl 代）、**3.329**（F 代）都已经得到了，是由相应的 2-*O*-三氟甲磺酰基-α-D-核呋喃糖苷衍生物 **3.325** 制备的，如图 3.49 所示，卤代糖的产率表明取代是依赖于卤素的亲核性[156]。

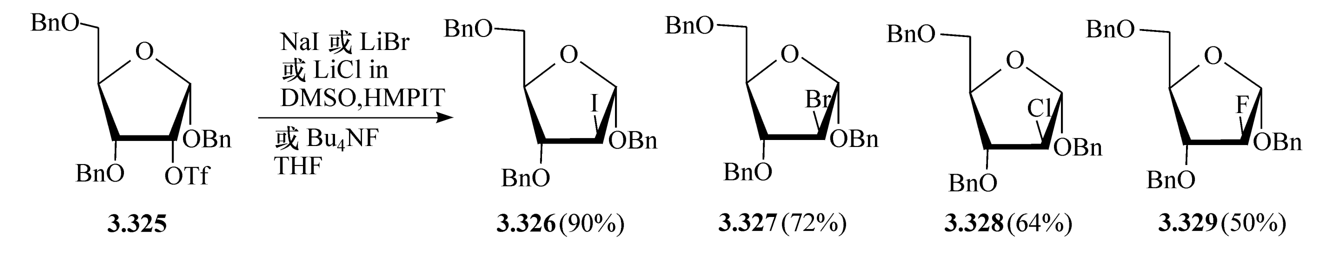


图 3.49　2-卤代的呋喃糖的制备

与此迥然不同的是，C-2 有位阻的 β-核呋喃糖苷 **3.330**，在这些条件下，仅能给出有限产率的 2-脱氧-2-卤代的 β-阿拉伯呋喃糖苷 **3.331**（X＝F，Cl，Br），主要得到消除反应的产物 **3.332**。接着，由 **3.332** 形成呋喃的衍生物 **3.333**[157]（见图 3.50）。

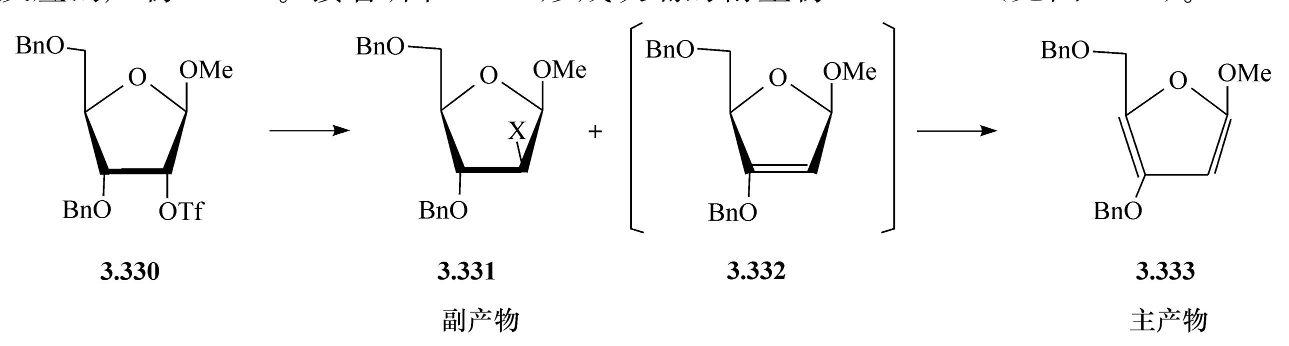


图 3.50　β-核呋喃糖苷的 2-卤代及副反应

3.5.1.2　环氧化合物的开环

由于吡喃糖和呋喃糖中的二级甲磺酸酯和对甲苯磺酸酯的取代较为困难，用卤离子打开环氧环，就成为把卤素特别是氟引入糖分子中的一个方法[149,150]。例如，2,3-缩水-4,6-*O*-苄叉基-α-D-阿罗吡喃糖甲基苷(**3.72**)，在乙酸/乙酸钠或溴化镁存在下，在 THF 中与碘化钠或溴化镁反应，分别得到高产率的 2-脱氧-2-碘代-及 2-脱氧-2-溴代-阿卓糖苷衍生物(图 3.51)。环氧化合物同样能被卤化氢开环，如在丙酮中用盐酸使 3,4-缩水-α-D-半乳吡喃糖甲基苷 **3.95** 转化，得到一个混合物，由 45%的 3-氯-3-脱氧-α-D-葡萄古洛糖甲基苷(**3.334**)和 24%的 4-氯-4-脱氧-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷(**3.335**)组成(见图 3.51)。

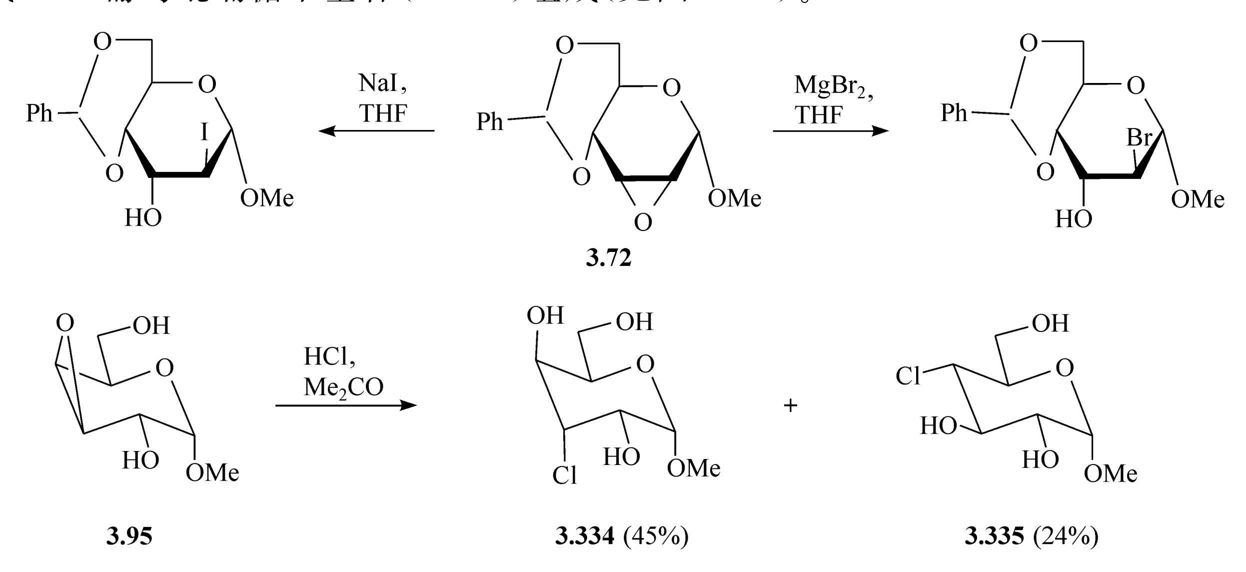


图 3.51　环氧化合物的开环

氟代[32]和溴代[158]的糖也能用这个方法得到，如由 D-来苏呋喃糖 2,3-缩水内醚衍生物 **3.336** 及 **3.337**，分别得到 D-阿拉伯呋喃糖溴代物 **3.338** 和氟代物 **3.339**，见图 3.52。

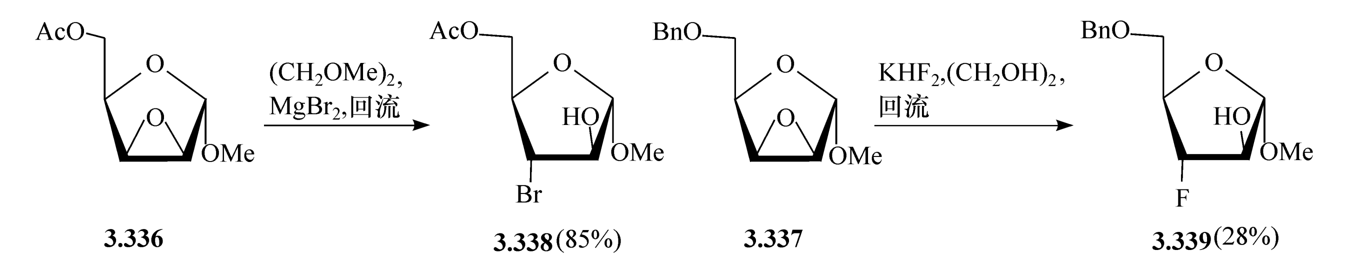


图 3.52　呋喃糖环氧化合物的开环

环氧化合物开环的一个宝贵的方法是用氯代次甲基二甲基亚氨基氯化物。用此方法能得到单氯或双氯的化合物，这依赖于反应的条件。例如，当用这个试剂处理 2,3-缩水-4,6-*O*-苄叉基-α-D-阿罗吡喃糖甲基苷(**3.72**)时，首先生成加合物

3.340,水解后得到 2-氯-2-脱氧-3-*O*-甲酰基阿卓糖苷 **3.341**,如图 3.53 所示。另外,如果加热反应混合物,得到了 2,6-二氯-2,6-二脱氧-3,4-*O*-苄叉基-α-D-阿卓吡喃糖甲基苷(**3.343**)是由 **3.342** 中的苄叉基重排得到的[159](见图 3.53)。

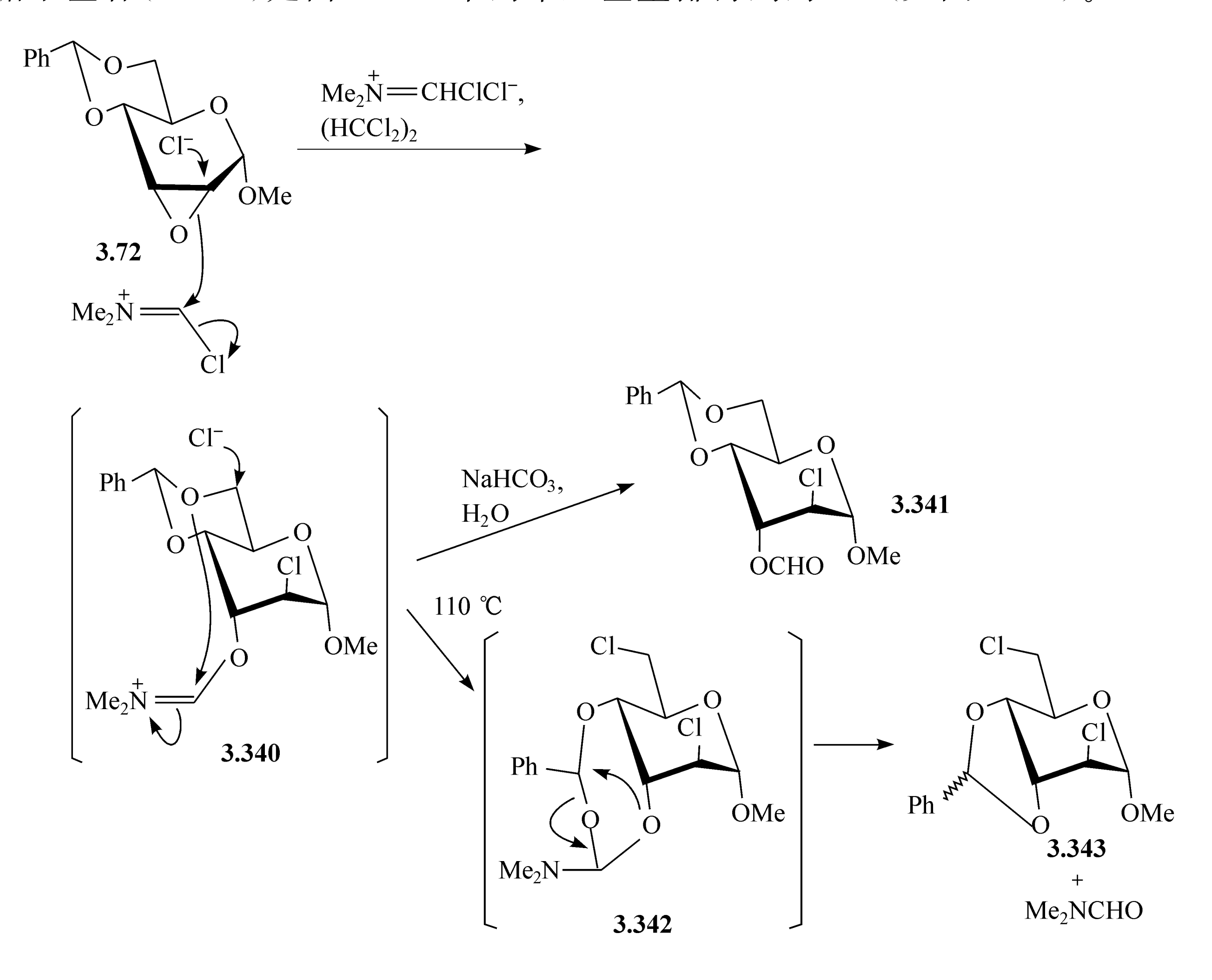


图 3.53　氯代次甲基二甲基亚氨基氯化物的氯代反应

3.5.1.3　苄叉基的溴解

丁二酰亚氨基溴能转化苄叉基的缩醛为溴代脱氧的苯甲酸酯,这是制备 6-溴代化合物的极好方法[160]。例如,由 4,6-*O*-苄叉基-α-D-半乳吡喃糖甲基苷 **3.344**,得到 4-*O*-苯甲酰基-6-溴-6-脱氧-α-D-半乳吡喃糖甲基苷(**3.347**),当在四氯化碳中用这个试剂处理时,产率几乎是定量的(见图 3.54),其机制是首先通过游离基机制,溴化苄叉基缩醛的碳原子,得到 **3.345**,然后经溴离解得到稳定的碳阳离子 **3.346**,然后由溴从位阻小的一方进攻,重排到 C-6 上,C-4 上则得到苯甲酰基,得到 **3.347**,如图 3.54 所示。

用葡萄糖的类似物进行以上反应,产率近似[161,162],反应简单,很容易操作,当用于由一级和二级羟基形成的苄叉基时,给出高产率的溴代甲基、二级的苯甲酸酯。

当苄叉基在两个二级羟基上时,就不存在对区域选择性的立体控制,得到的是

图 3.54 苄叉基的缩醛转化为溴代脱氧的苯甲酸酯

两种异构体的混合物。例如,由核糖 2,3-苄叉基的衍生物 **3.348**,用丁二酰基亚氨基溴处理,得到 D-木糖的溴代物 **3.349** 和 D-阿拉伯糖的溴代物 **3.350**。类似的转化能够通过光引发发生,用溴代三氯甲烷作为卤素源[163]。

3.5.1.4 单糖衍生物的光溴化

溴能通过游离基的反应被引入到糖衍生物环中的特定位置,这个游离基反应是高选择性的,而且效率高。这个反应是使单糖衍生物的碳的骨架上的氢被直接取代的唯一方法。丁二酰基亚氨基溴或溴可以作为卤素源,溶剂用四氯化碳或溴代三氯甲烷,反应通过白炽灯或加热灯的照射引发,当用溴时,反应中产生的溴化氢能用除酸剂如碳酸钾移除。

吡喃糖醛酸的衍生物经历在 C-5 的取代,**3.351** 给出 47%的结晶 **3.352**,后者是 L-木己酮糖酸(**3.353**)的衍生物,也是 L-抗坏血酸(**3.354**,维生素 C)的前体,因此,水解 **3.352** 是制备维生素 C 的一条宝贵路线。

但是，在进行光溴化反应时，反应物中有没有能稳定游离基的基团如羧基，不是必要的条件。例如，不含羧基的五-*O*-乙酰基 β-D-葡萄吡喃糖（**3.355**），也能高产率地给出 5-溴代物 **3.358**，而它的叉向异构体五-*O*-乙酰基-α-L-艾杜吡喃糖（**3.356**），也有同样的反应。这就说明，每一个在 C-5 的乙酸酯都能发生 H 的消除，得到共同的游离基 **3.357**，它再与溴在直立键的方向结合（见图 3.55）。

图 3.55　糖乙酸酯 C-5 的溴化

为使此反应在 C-5 发生，在端基中心必须要有一个强的吸电子基团，这样在 C-1 不能形成稳定游离基，C-1 溴化也不会发生。这由图 3.56 说明，其中四-*O*-乙酰基-β-D-葡萄吡喃糖氟代物 **3.359**，主要给出 5-溴代物 **3.360**，仅有少量的 1-溴代物 **3.361** 生成。另外，氯代物 **3.362** 只能产生少量的 5-溴代物 **3.363**，1-溴代物 **3.364** 却是主产物，说明氯代物更容易在 C-1 形成稳定游离基。

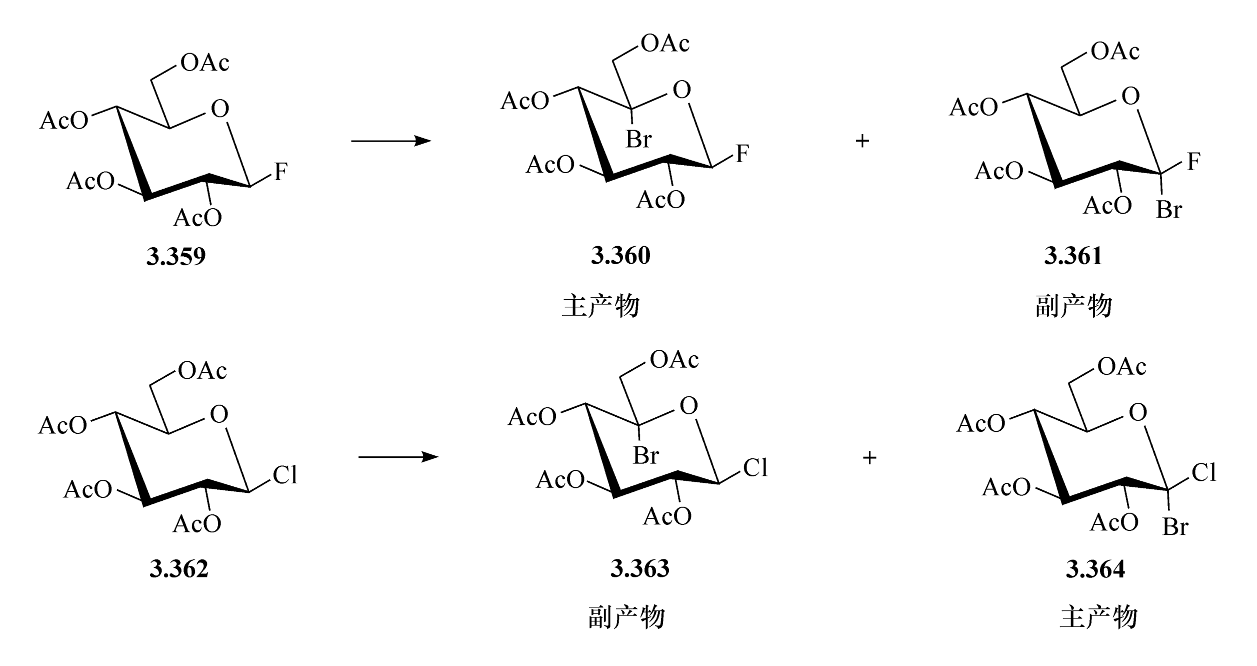


图 3.56　糖氟代物及氯代物的溴化

在所有的上述的吡喃糖的溴化反应中，端基碳带有直立键取代物的糖反应要慢得多，这些直立键的取代物阻止了 C-5 的取代反应以及 C-1 的 H 的消除。

化合物 **3.365～3.368** 是另外一些能有效地进行光溴化的对象，在下面的结构式中标出了这些化合物中被取代的 H。

3.365 **3.366** **3.367** **3.368**

3.5.1.5 羟基的直接取代

(1) 用由三苯基磷和一个卤元素产生的试剂

用三苯基磷和一个卤元素产生的试剂能对取代糖的羟基进行卤化。现在有几种这类的试剂，有些还能用于不保护的糖。在用这些试剂时，通常能进行选择性的、一级羟基的卤化，而二级羟基的卤化，则需要先把不需卤化的羟基加以保护后，才能进行。在二级羟基的卤化中，同时发生构型的转化。用立体位阻大的醇时，会发生保护基的迁移，因此，卤化发生在另外一个羟基上。

三苯基磷和四卤代甲烷能生成试剂 $Ph_3P^+CX_3X^-$，当用吡啶为溶剂、用不保护的吡喃糖和呋喃糖与此试剂反应时，羟甲基基团与之反应，得到一级卤化的

3.369 **3.370** **3.371**

3.372 **3.373**

图 3.57 一级羟基的卤化

糖[164,165]。例如，β-D-葡萄吡喃糖甲基苷 **3.369** 与三苯基磷和四氯化碳、四溴化碳或四碘化碳在室温下反应 18h，得到相应的 6-卤代-6-脱氧葡萄糖苷，产率几乎是定量的，反应的中间体为磷的加合物 **3.370**。在 DMF 中，部分保护的核苷能够在一级羟基处氯化或溴化。例如，**3.372** 给出 **3.373**，溴代物能得到 55%的产率，而氯代物能得到 70%的产率[166]（见图 3.57）。

用部分保护的糖为原料，这些试剂也用于制备二级卤代的糖，如图 3.58 所示，由二-*O*-异丙叉基化的阿罗糖 **3.374**，转化为 3-氯-3-脱氧-葡萄糖衍生物 **3.375**[167]。但是，二-*O*-异丙叉基化的葡萄糖 **3.376**，由于其 C-3 位阻大，因此，给出了重排的 6-氯的葡萄糖衍生物 **3.377**。

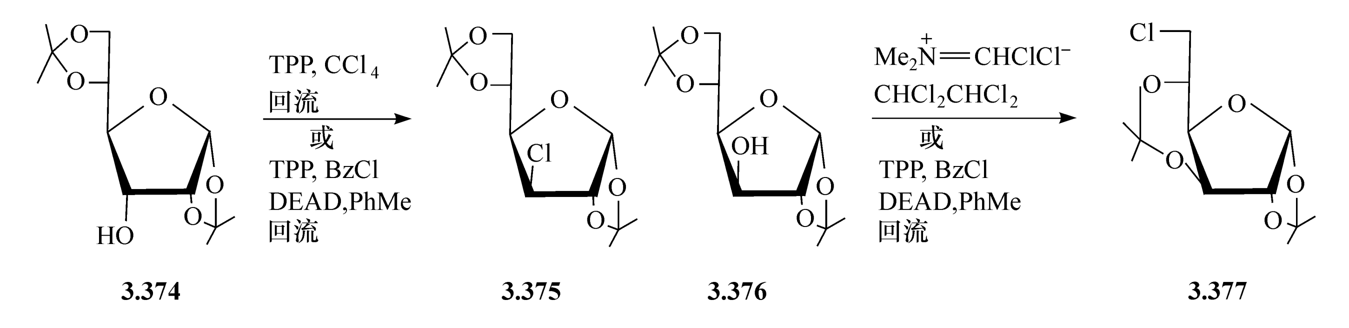


图 3.58　二级卤代糖的制备

Mitsunobu 反应的试剂[三苯基磷/偶氮二羧酸二乙基酯（TPP/DEAD）与烷基卤或酰基卤]也已经用于合成卤代脱氧糖[3]。例如，加热回流二-*O*-异丙叉基化的阿罗糖 **3.374** 与由苄基溴制备的 Mitsunobu 试剂，得到 3-溴-3-脱氧-葡萄糖衍生物 **3.378**，相应的氯代和碘代也能以高产率得到，用有机的卤代物作为卤素源，如图 3.59 所示[168]。

直接的取代同样能够发生，当 C-3-葡萄糖的异构体 **3.376** 用三苯基磷/偶氮二羧酸二乙基酯和碘代甲烷处理时，得到 3-脱氧-3-碘代-阿罗糖的衍生物 **3.381**。当 **3.376** 与氯代试剂反应时，能得到 3-脱氧-3-氯代的阿罗糖产物 **3.379**，但同时也能发生重排，而当 **3.376** 与溴代的试剂反应时，主要是重排反应发生，得到 6-脱氧-6-卤代-1,2∶3,5-二-*O*-异丙叉基葡萄呋喃糖 **3.382**。当这些反应在不加热的情况下进行时，相应的磷盐的中间体 **3.380**（ROP^+Ph_3），能够被分离出来[168]。对 **3.374** 进行氟代，要用特殊的试剂如二乙基胺硫三氟（DAST），中间物为 **3.383**，产物为 **3.384**。

用少保护的、有两个二级羟基的葡萄吡喃糖苷进行反应，能观察到选择性。例如，2,6-二-*O*-叔丁基二甲基硅-α-D-葡萄糖甲基苷 **3.385** 进行反应，主要得到在 C-4反应的产物 **3.386** 和 **3.387**，而用 β-D-葡萄吡喃糖甲基苷 **3.388**，则转化为 3-脱氧-3-碘代-阿罗糖苷 **3.389**，或 3-脱氧-3-溴代-阿罗糖苷 **3.390**，如图 3.60 所示[169]。

3.374 —TPP, BnBr, DEAD,PhMe, 回流→ 3.378

3.376 —TPP, CCl_4, 回流→ 3.379

3.376 —TPP, MeI, DEAD,PhMe, 回流→ 3.380 → 3.381

3.376 —TPP, 咪唑, I_2,PhMe,回流→ 3.381

3.376 —TPP, NBS, DMF, 50℃→ 3.382

3.374 —Et_2NSF_3,Py→ 3.383 → 3.384

图 3.59　二级羟基的卤代

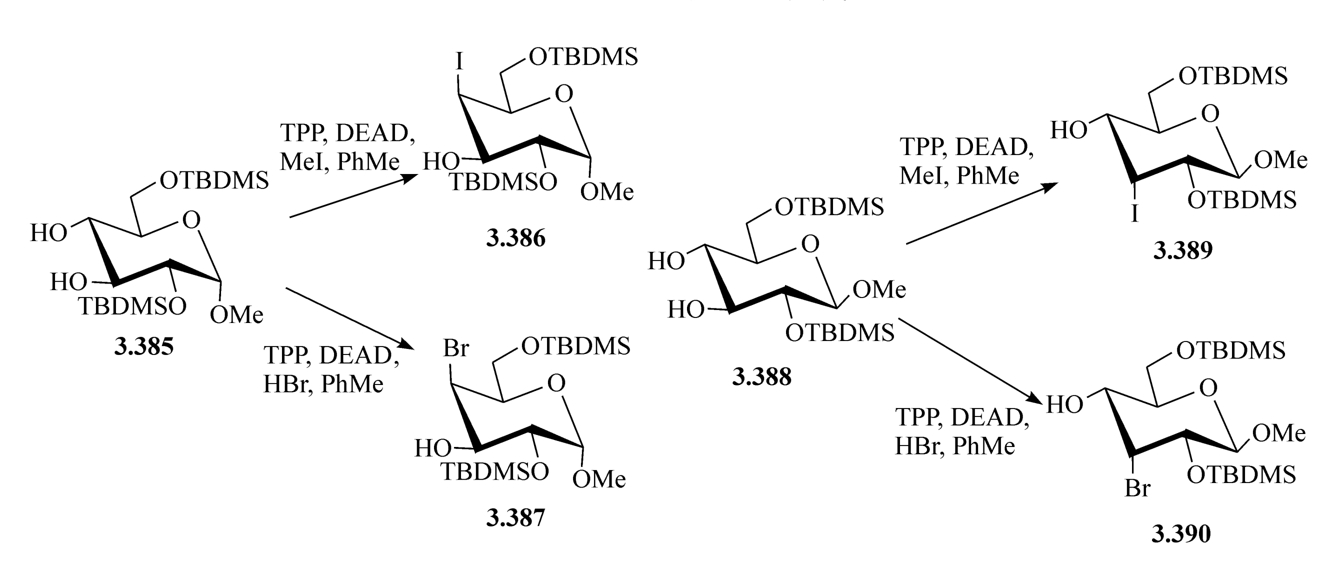
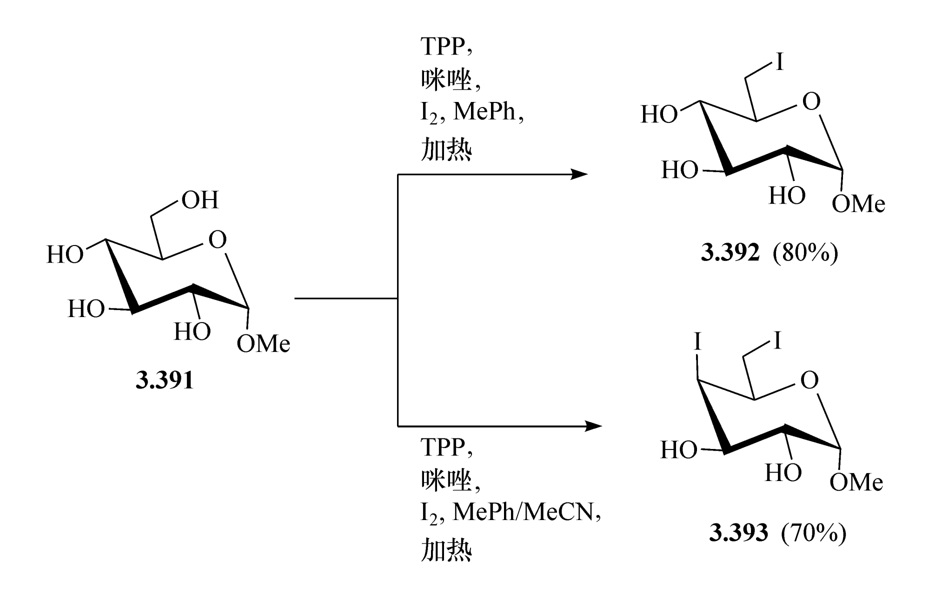


图 3.60　二级羟基的选择性卤代

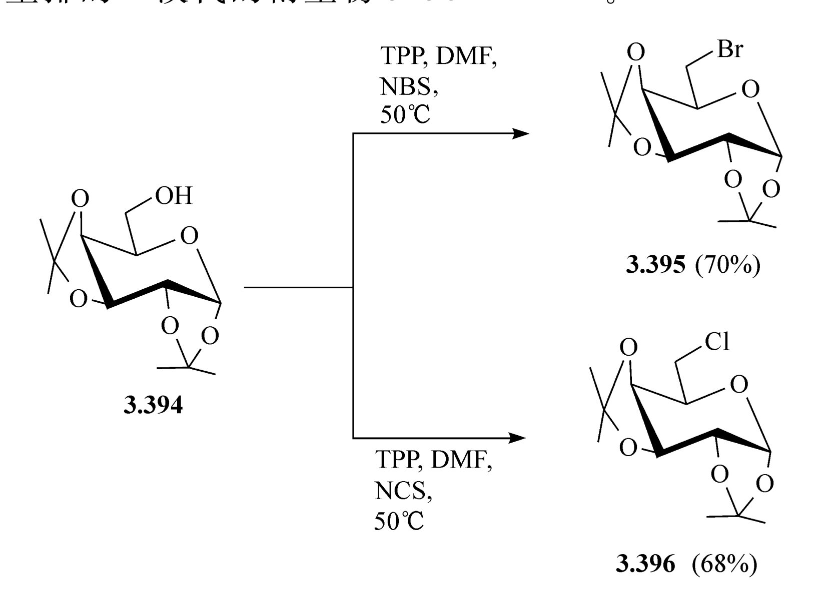
三苯基磷/咪唑/碘的混合物,在甲苯中与不保护的糖苷反应,能得到糖苷的一级碘代物。例如,α-D-葡萄吡喃糖的甲基苷(**3.391**)与这个混合物在甲苯中加热时,得到80%产率的6-脱氧-碘代-α-D-葡萄吡喃糖的甲基苷(**3.392**),但是在更强极性的、溶解性能更好的甲苯/乙腈中反应时,在4-位和6-位都发生了取代反应,

得到 4，6-二-脱氧-4，6 二-碘代-α-D-半乳吡喃糖的甲基苷 **3.393**，产率 70%[170～172]。



反应同样能在只有单一羟基的糖的衍生物上发生，这些衍生物的其他羟基是乙酰化的、苄基化的或异丙叉化的。例如，二异丙叉化的葡萄呋喃糖 **3.376** 与这个试剂反应，得到 3-脱氧-3-碘代的阿罗糖衍生物 **3.381**，没有重排发生。如果用三碘咪唑代替咪唑/碘，则反应时间缩短，碘代糖的产率还能提高。

三苯基磷和 *N*-卤代丁二酰亚胺在 DMF 中能够卤化糖和核苷，这个糖可以是不保护的，也可以是用异丙叉基和乙酰基部分保护的[173,174]。例如，当具有羟基甲基的 **3.394** 在 50℃与丁二酰亚胺基溴或丁二酰亚胺基氯的三苯基磷试剂反应 2h，得到 70%产率的 6-溴代的衍生物 **3.395** 和 68%产率的 6-氯代的衍生物 **3.396**。另外，二异丙叉基葡萄糖 **3.376** 的二级羟基与丁二酰亚胺基溴的三苯基磷试剂反应，得到重排的 6-溴代的衍生物 **3.382**[173,174]。



三苯基氧磷甲基碘[$(PhO)_3P^+MeI^-$]和三苯基氧磷二卤代物[$(PhO)_3P^+XX^-$]

与上面的试剂很相似，也已经用于向部分保护的糖和核苷引入卤原子[175]。在二甲基甲酰胺中、25℃下，用上述的试剂，2′，3′-*O*-异丙叉基脲苷 **3.372** 与之反应 15min，给出 96%的 5′-脱氧-5′-I-衍生物 **3.373**。在相似的条件下，由不保护的核苷选择性的得到 65%产率的 5′-脱氧-5′-I-脲苷[176]。

（2）Vismeier 亚胺基酰氯试剂（$Me_2N^+{=}CR_2Cl^-$）的应用

不同的亚胺基酰氯试剂，依赖于反应的条件，转化醇和二醇为烷基氯或甲酰基酯，氯代次甲基-*N*，*N*-二甲基亚胺氯化物，能使具有一个游离羟基的糖转化为氯代糖。例如，用这个试剂在三氯乙烷中，能与 1，2∶3，4-二-*O*-异丙叉基-α-D-半乳吡喃糖(**3.394**)，在 25℃下，产生一个加合物**3.397**，经加热回流，此加合物发生在 6-位发生氯离子的亲核取代，失掉二甲基甲酰胺，得到 6-氯代的衍生物 **3.398**，产率很高[177]。另外，加合物 **3.397** 能够水解，给出 6-*O*-甲酰基酯 **3.399**，产率大于 70%。用这个试剂可使某些化合物发生重排。

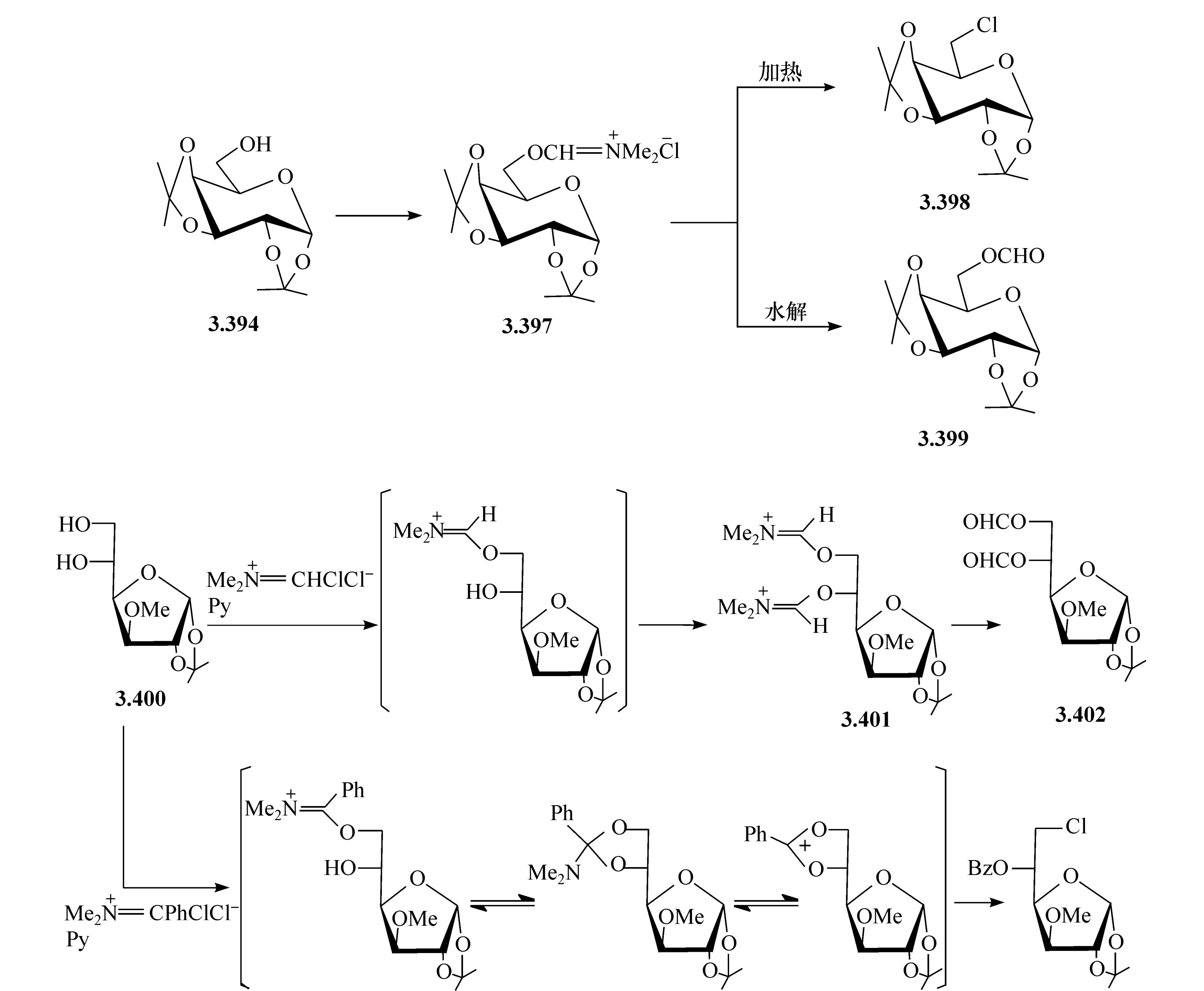


图 3.61　带有两个游离羟基的糖与 Vismeier 试剂的反应

用部分保护的、带有两个游离羟基的糖与 Vismeier 亚胺基酰氯试剂反应，产生二甲酰基酯。例如，1,2-*O*-异丙叉基-3-*O*-甲基-α-D-葡萄呋喃糖（**3.400**）与 Vismeier亚胺基酰氯试剂反应，得到二酯 **3.402**（图 3.61），而用 α-氯代苄叉基-*N*,*N*-二甲基亚胺氯化物为试剂时，同样的糖转化为 5-*O*-苯甲酰基-6-氯代葡萄糖衍生物 **3.404**[178]。苯甲酰氧基的阳离子中间体 **3.403** 的稳定性，决定了这种反应途径。

（3）二乙基氨硫三氟化物（Et_2NSF_3，DAST）

烷基氟代物能够由相应的醇与二乙基氨硫三氟化物反应，直接得到。如 1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-α-D-阿罗呋喃糖（**3.374**）与二乙基氨硫三氟化物反应，得到中间物 **3.383**，然后被亲核的氟攻击，得到 3-脱氧-3-氟代葡萄糖衍生物 **3.384**（见图 3.59）。但是相应的 1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-α-D-葡萄呋喃糖 **3.376**，在得到中间物 **3.405** 后，用相似的方法处理，取代反应不能发生，是由于氟在 C-3 的攻击，受阻于拥挤的环境。此时发生消除反应，给出 3-烯醇的衍生物 **3.37** 为主的产物。

用这个试剂也有一些选择性，如 α-D-葡萄吡喃糖甲基苷在反应时间短的情况下，给出 6-氟代-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷，而在反应时间长时，得到 4,6-二氟代的半乳糖衍生物[179,180]。

用二乙基氨硫三氟化物处理硅醚保护的、仅在 C-2 有游离羟基的糖，以期得到 2-脱氧-2-氟代糖的努力没有成功。如果在端基存在某些易于迁移的取代基，如叠氮、硫苯基、乙酰氧基或烷氧基，并与 C-2 的羟基成反式，在糖与二乙基氨硫三氟化物反应时，非糖体迁移到 C-2，同时发生 C-2 的构型转换以及 C-1 的氟化[181]。这样，由 1,2-反式的糖基叠氮物、糖基乙酸酯以及糖基苄基苷，能得到相应的糖基氟代物，且与 C-1—F 成反式的 C-2 位分别成为叠氮基、乙酰氧基、苄氧基（见图 3.62）。由于糖基氟代物是重要的糖基化试剂，这个方法对 *O*-、*S*-、*N*-及 *C*-的糖苷

及寡糖的合成非常有价值。

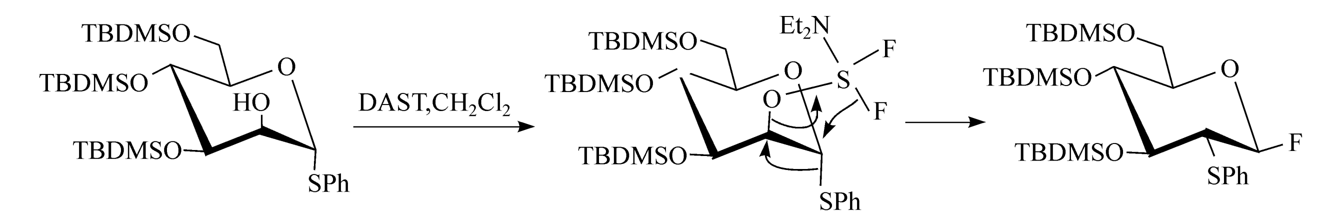


图 3.62　C-2 游离羟基的糖与 DAST 反应制备 1-F 代物

一个相似的非糖体的迁移也见报道，当用叠氮基取代 2-脱氧-2-碘代-*N*-磺酰基-α-D-甘露糖基氨衍生物中的碘时，得到 2-脱氧-2-磺酰基氨-β-D-葡萄吡喃糖基叠氮，它能够用于制备天门冬氨酸连接的糖肽单元[181]。

3.5.1.6　不饱和化合物的加成

一个最普通的把卤素引入有机化合物的方法是烯的亲电加成反应，这个方法能应用于糖。例如，三-*O*-乙酰基-D-葡萄糖烯与卤素反应，得到 2-卤代糖基的卤代物。用与此类似的反应制备氟代物时，用二氟化氙（xenon）在三氟化硼乙醚（$BF_3 \cdot Et_2O$）催化下加成，如图 3.63 所示[182]。将生成的少量的甘露糖异构体 **3.408** 分离，就得到 2-氟代葡萄糖的氟代物的异构体 **3.406** 和 **3.407**，接着用硫酸水溶液水解，能得到 2-氟代葡萄糖 **3.409**。

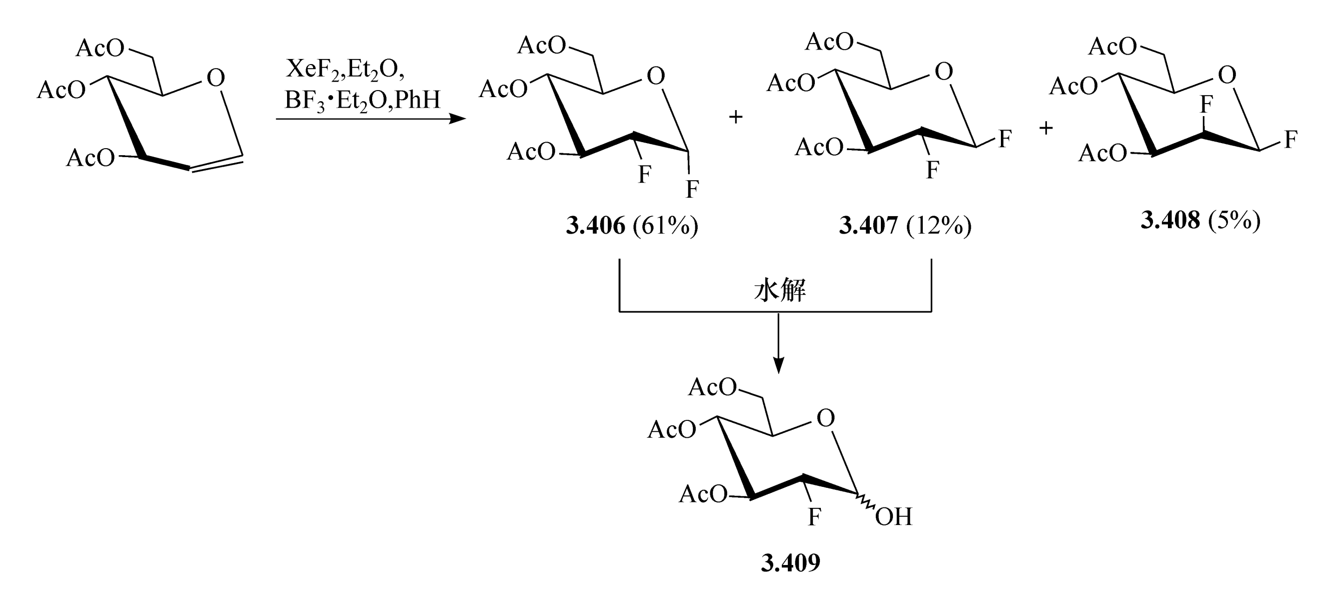


图 3.63　由葡萄糖烯制备氟代葡萄糖

3.5.1.7　羰基氧原子的直接取代

醛糖和酮糖羰基的一个经典反应,是与磷和硫的多卤代物反应,转化为同碳上的二卤代物(氯代物和氟代物),这个方法在糖化学中得到了深入应用,以制备同碳上的二氟代物。由于它们在生理研究中的重要性,其合成备受关注。例如,3,4-二-*O*-异丙叉基-β-L-赤式-戊糖 **3.410** 与二乙基氨硫三氟化物在苯中反应,得到 2-脱氧-2,2-二氟代-3,4-二-*O*-异丙叉基-α-/β-L-赤式-戊糖(**3.411**),产率高[183]。

DAST,PhH

3.410　**3.411**

3.5.2　脱氧卤代糖的反应

3.5.2.1　化学反应[40,148]

卤代糖中的卤原子能够作为离去基团,参与亲核的取代反应,特别是当卤原子连接在一级羟基上时,取代反应更容易发生。卤原子取代容易的顺序是 I > Br > Cl > F。碘和溴的化合物最适宜进行这样的反应,而二级的氟代物则惰性很大。亲核取代产物与磺酸酯被取代的产物类似,例如,用氢化锂铝还原,得到脱氧糖。

三苯基磷对烷基卤的取代产生磷盐,在强碱作用下磷盐转化为磷叶立德,它能用于 Wittig 的烯合成。用一级卤代物能进行这类反应,如 6-脱氧-6-碘代半乳糖衍生物 **3.412**,在 110℃ 与三苯基磷在四次甲基砜中反应 40h,得到磷的碘化物 **3.413**,接着用正丁基锂的四氢呋喃/六甲基磷酸三酰胺的溶液在 −60℃ 下处理,得到叶立德 **3.414**,它能在 −10℃ 下与一系列的芳香的和脂肪的醛反应,主要得到烯链伸展的(Z)异构体如 **3.415**[184]。

TPP, 110℃　BuLi, THF, −60℃　RCHO

3.412　**3.413**　**3.414**　**3.415**

当 6-溴代或 6-碘代吡喃糖的衍生物,用弱的亲核试剂如氟化银在吡啶[185,186]或 1,5-二-*N*-双环[5.4.0]-十一烯(DBU)[187,188]中反应时,消除反应发生,给出烯糖衍生物,而不是取代反应的产物。类似的转化在用碱性试剂如甲醇钠时也能发生[189],另外涉及碘代物的消除反应已在 3.5.1 节中做了讨论。

锌在乙酸中能还原卤代糖的 C—卤键。在不同的条件下，锌在糖分子的适合的、相邻的单元 C(X)—C(OR)，引起脱烷氧脱卤。例如，2,3,4-三-*O*-苄基-6-溴-6-脱氧-α-或 β-D-葡萄吡喃糖甲基苷(**3.416**)，当在加热回流的乙醇中用锌处理时(见图 3.64)，得到了开环的、不饱和的醛 **3.418**[190, 191]。这个反应可能是由锌到碳-卤键的两个单电子转移引发的，接着发生如 **3.417** 中所示的断裂，这样的转化同样能在室温下、在 THF 中，用两个电子的供体锌/银/石墨引发，如图 3.64 所示的，由 **3.419** 向 **3.420** 的转化。另外的卤代糖也能用这个试剂脱烷氧脱卤，得到各种烯[192]。

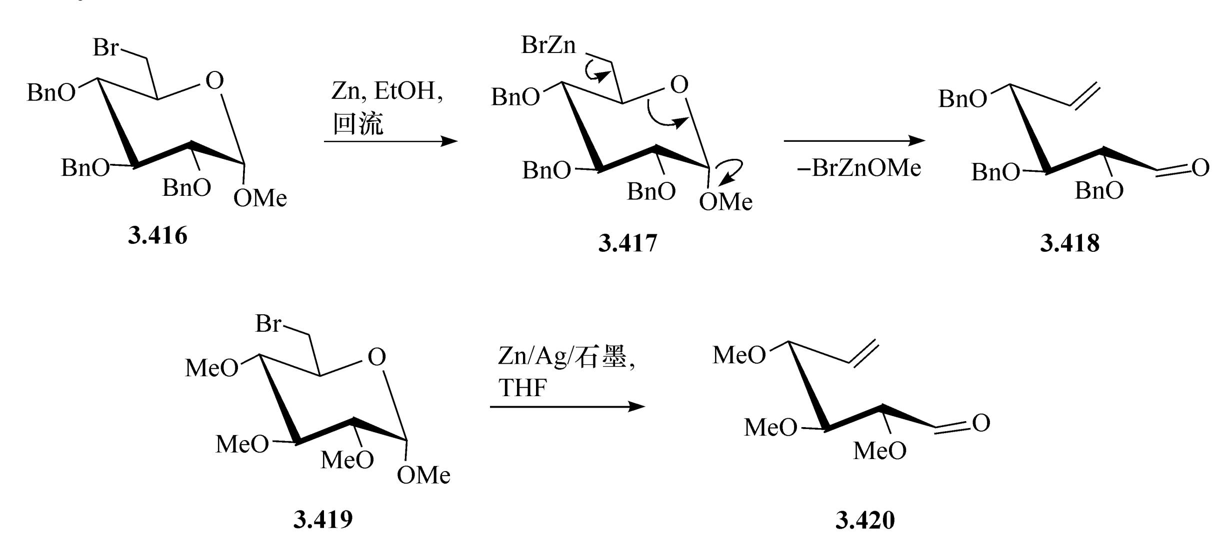


图 3.64　糖的脱卤脱烷氧的反应

使糖的一级和二级卤代物用三丁基锡在偶氮二异丁腈存在下，进行游离基的还原，是制备脱氧糖的一个可靠的方法。例如，用此方法将 2-溴-2-脱氧-α-D-甘露吡喃糖乙基苷的三乙酸酯 **3.421** 还原为 2-脱氧-木糖-六糖乙基苷的三乙酸酯 **3.423**，产率很高，反应的中间体为 C-2 游离基 **3.422**[193]，类似的用氯代脱氧糖的转化见图 3.15。

AcO　AcO　O　Br　AcO　O　Me　**3.421**　AIBN Bu_3SnH　AcO　AcO　O　AcO　EtO　**3.422**　AcO　AcO　O　AcO　O　Me　**3.423**

由卤代糖产生的游离基在与 H 成键前，能够被烯键捕获，这已经被发展成为一个好方法，用以修饰糖的碳的骨架[194]。这个反应如果在分子内进行，也是特别有效的，例如，由 2-碘代-α-D-甘露吡喃糖烯丙基苷 **3.424** 产生的游离基 **3.425** 的

环化,得到 60%产率的双环化合物 **3.426** 和 **3.427**,二者比例为 1∶1[195](见图 3.65)。

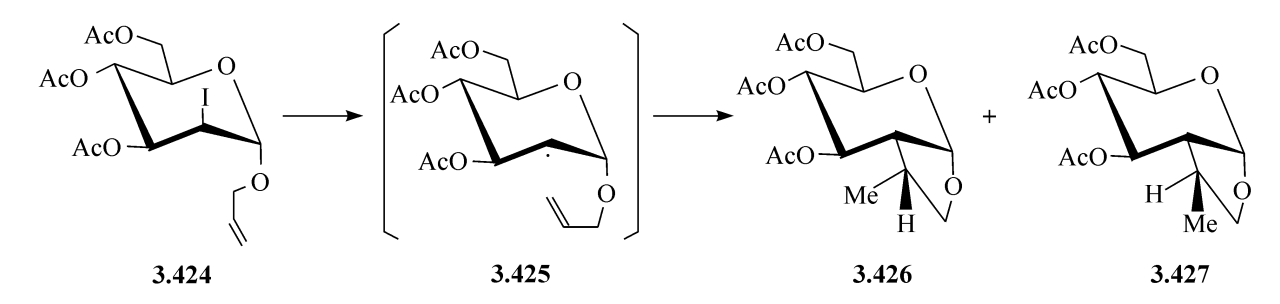


图 3.65　糖烯丙基苷的脱碘成环反应

2-碘代-α-D-甘露吡喃糖丙炔基苷 **3.428**,也能经历类似的转化,得到双环-外-烯 **3.430**,产率 64%,是经由游离基的中间体 **3.429** 的环化[196]。

AIBN
Bu_3SnH

3.428　　**3.429**　　**3.430**

在吡喃糖和呋喃糖中的碳游离基,同样能被缺电子的烯用分子间的反应捕获,但是反应的立体选择性不如分子内反应的高。例如,吡喃糖的游离基 **3.431** 与丙烯氰反应,得到 3,4,6-三-*O*-乙酰基-2-氰基乙基-2-脱氧-α-D-葡萄糖苷(**3.432**)和 3,4,6-三-*O*-乙酰基-2-氰基乙基-2-脱氧-α-D-甘露糖苷(**3.433**),两个苷的比例为 11∶9[194]。

$CH_2{=}CHCN$

$NCCH_2CH_2$　OMe

3.431　　**3.432** (55%)　　**3.433** (45%)

如果吡喃环上与游离基中心相邻的两个取代基都处于平伏键的位置,新形成的键就有平伏键的强的倾向性,而如果与游离基中心相邻的两个取代基都处于直立键的位置,新形成的键就有强的直立键的倾向性[194]。与此相似,在端基中心,能选择性地形成直立键的 C—C 键。

C—I 键能吸收紫外线,使键断裂,所得到的游离基很容易由醇中摘除 H。例如,用紫外线照射碘代糖的醇溶液,也是制备脱氧糖的一个方法。

3.5.2.2 在生理系统中的反应[40]

一些不取代的卤代糖比较稳定,能够用于检验特定羟基在生理体系中的重要性。例如,D-半乳糖(1)、6-氟代半乳糖(2)、6-氯代半乳糖(3)、6-碘代半乳糖(4)、6-脱氧半乳糖(5)分别能通过仓鼠的肠膜,穿过的速度依次为 1 ＞ 2 ＞ 3 ＞ 4 ＞ 5,这说明氢键在通过肠膜的机制中是重要的,因为 OH 和 F 能形成强的分子间的氢键,而其他的却不行。碘代物的通过速度的急剧降低,是归结于位阻大。氟能形成氢键是在研究葡萄糖通过哺乳动物肠膜时发现的,6-氟代-D-葡萄糖能通过与 D-葡萄糖在转移机制上竞争,降低了葡萄糖的吸收作用。

3-氟代-D-葡萄糖能结合进酵母细胞中,在那里它能锁住葡萄糖和半乳糖的代谢,并且刺激呼吸[149,150]。

2-氟代-D-葡萄糖在研究各种人的功能紊乱是有用的,因为它能进入代谢循环,就像葡萄糖一样,但是它不能完成循环。因此,它的^{18}F 标记的类似物,是位置的放射标记,已经作为放射性的药物,用于位置放射层面 X 射线照相(PET)技术,研究脑紊乱[149,150]。

卤代的核苷常常具有更强的生理功能。例如,阿拉伯呋喃糖苷 **3.434**(FIAC)对疱疹单一病毒类型 1 和类型 2、水痘带状疱疹病毒以及巨细胞病毒都有抑制作用[197]。

三氯糖,4,1′,6′-三氯-半乳-蔗糖 **3.435**,是个稳定的、无毒的、无营养的化合物,其甜度比蔗糖大 650 倍,但味感与蔗糖类似。

3.434 **3.435**

3.6 缩水内醚糖(由羟基的分子内取代形成的化合物)

在糖的衍生物的两个羟基之间失水就得到缩水内醚糖,可以把它们看作是分子内的醚。由吡喃糖和呋喃糖的前体得到的这类化合物,具有双环的体系,本章所列举的很多例子都属于这类化合物,它们在命名时,要加上缩水内醚的前缀,同时要考虑缩水内醚环的大小。涉及端基碳的缩水内醚是分子内的糖苷,已在 2.1.2

节中加以讨论。

3.6.1　环氧化合物的合成与反应

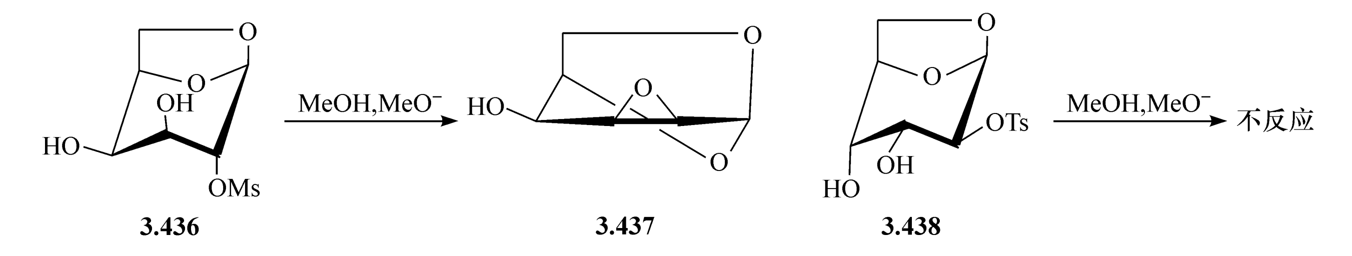
具有含氧的三元环的糖的衍生物通常被称为缩水内醚糖,缩水内醚糖能以稳定的化合物得到,但它们仍然是重要的合成的中间体,因为含氧的三元环容易被亲核的试剂打开,得到各种糖的衍生物[29]。

3.6.1.1　合成

(1) 分子内的亲核取代反应

通过 α-羟基的参与,用分子内的取代反应来制备缩水内醚糖是常用的方法。α-羟基磺酸酯是经常用的前体。当离去基团和羟基的氧原子处于同一平面,并且二者成反式时,含氧的三元环很容易形成,糖的一系列的2,3-缩水内醚糖的制备就说明了这个问题。

1,6-缩水内醚-2-*O*-甲磺酰基-β-D-半乳吡喃糖(**3.436**),其C-2和C-3有反式二直立键的关系,当用碱处理时,很容易得到1,6∶2,3-二-缩水内醚-β-D-塔罗吡喃糖(**3.437**)[198],而1,6-缩水-2-*O*-对甲苯磺酰基-β-D-阿卓吡喃糖(**3.438**)不发生反应,因为相邻的羟基和磺酸酯基处于反式二平伏键的位置,不利于关环反应的发生[29]。



相反,4,6-*O*-苄叉基-2-*O*-对甲苯磺酰基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷(**3.439**)接受优势的$^4C_1$构象,C-2,C-3的磺酸酯基和羟基虽然也是处于反式二平伏键的位置,但用碱处理时,却得到了甘露糖的2,3-缩水内醚糖衍生物**3.441**[199,200](见图3.66)。人们认为这个反应是经过一个扭曲的船式$^3S_5$构象**3.440**,在此构象中,在C-2和C-3的取代基能达到所需要的反式二直立键的位置,而对阿卓糖衍生物**3.438**,由1,6-缩水内醚环造成的刚性阻止了得到关环所需的构象。

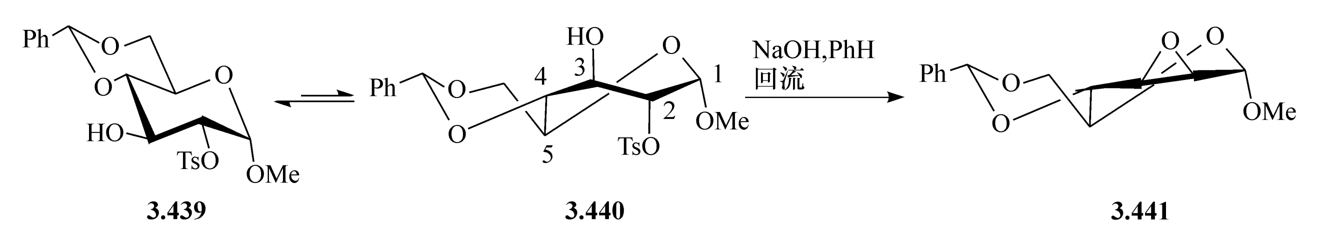


图3.66　带有4,6-苄叉基的2,3-缩水内醚糖的制备

一些 4,6-苄叉基的 2,3-缩水吡喃糖苷,可以很容易的由 2,3- *O*-对甲苯磺酰基-4,6- *O*-苄叉基-葡萄吡喃糖苷和 2,3- *O*-对甲苯磺酰基-4,6- *O*-苄叉基-半乳吡喃糖苷碱性水解而得到,如图 3.67 所示。α-葡萄糖苷二磺酸酯 **3.442** 能有效的产生 α-阿罗糖的环氧化合物 **3.443**,反应可在不同溶剂中用不同的碱进行[199],而由 β-葡萄糖苷 **3.444**,α-半乳糖苷 **3.446** 以及 β-半乳糖苷 **3.449**,环氧化合物的生成与反应条件密切相关[201, 202]。在相转移催化的条件下,上述的所有四个二磺酸酯都能有效地转化为环氧化合物[203]。

3.442 → **3.443**; **3.444** → **3.445**; **3.446** → **3.447** (64%) + **3.448** (25%); **3.449** → **3.450** (79%)

a.KOH,Bu_4NHSO_4,PhH,H_2O,DMSO,$MeOCH_2CH_2OH$

图 3.67 葡萄糖和半乳糖的 4,6-苄叉基 2,3-缩水内醚的制备

这些反应的机制可能是先选择性的水解掉一个磺酸酯基,即 α-和 β-葡萄糖苷、α-半乳糖苷的 O-2 磺酰基以及 β-半乳糖苷的 O-3 磺酰基。虽然这些结果不容易理解,但是人们注意到,在环氧化合物生成所需的扭曲的构象 **3.440** 中,化合物 **3.442**,**3.446** 及 **3.449** 都发生选择性水解,被水解的磺酸酯基能与一个直立键的氧原子为邻,在 **3.442** 及 **3.446** 中是与 1-位的直立键 OMe 为邻(在 **3.446** 中还同时与 4-位的直立键 O 原子为邻,因此不能生成单一的产物),而在 **3.449** 中是与 4-位的直立键 O 原子为邻,也有好的选择性。但在 **3.444** 中,没有一个磺酸酯基有这样的相邻的氧原子,因此,一定是先使 C-2 酯基变化位置,以发生选择性的水解。

2,3-二- *O*-苯甲酰基-6-脱氧-4- *O*-对甲苯磺酰基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷 **3.451**,在很温和的碱性条件下,给出高产率的 3,4-缩水-6-脱氧-α-D-半乳吡喃糖甲基苷 **3.452**,这个化合物对碱很敏感,很容易发生由 C-2 的亲核的氧攻击 C-3,因此,部分转化为 2,3-缩水古洛糖苷 **3.453**。反应的平衡的混合物含有 40%的 3,4-缩水内醚-半乳糖苷 **3.452** 和 60%的 2,3-缩水内醚古洛糖苷 **3.453**,这两个化合物都能被乙酰化,然后被分离[204, 205]。

MeOH,MeO⁻ CHCl$_3$,0℃　　NaOH (0.01mol/L)

3.451　　3.452　　3.453

对于有相对柔顺构象的体系,反应所需要的反式共平面的安排在此构象中容易达到(即使此时不是优势构象),这样环氧的环很容易生成,如图 3.68 所示的由 **3.454** 向 5,6-缩水内醚-1,2-*O*-异丙叉基-α-D-葡萄呋喃糖(**3.455**)的转化[199,200]。

一个很有用的、高产率的、直接的合成环氧化合物的方法,涉及用偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)/三苯基磷(Ph_3P)与反式的相邻的二醇反应,在这个反应中,DEAD 与 Ph_3P 首先形成胺盐加合物 N^-(COOEt)—N(COOEt)—P^+Ph_3。这个加合物与具有柔顺构象的三羟基葡萄呋喃糖衍生物 **3.456** 反应,很容易的得到了 5,6-环氧-葡萄呋喃糖衍生物 **3.455**,在这个反应中,6-氧磷的化合物 **3.457** 是中间体[206](见图 3.68)。

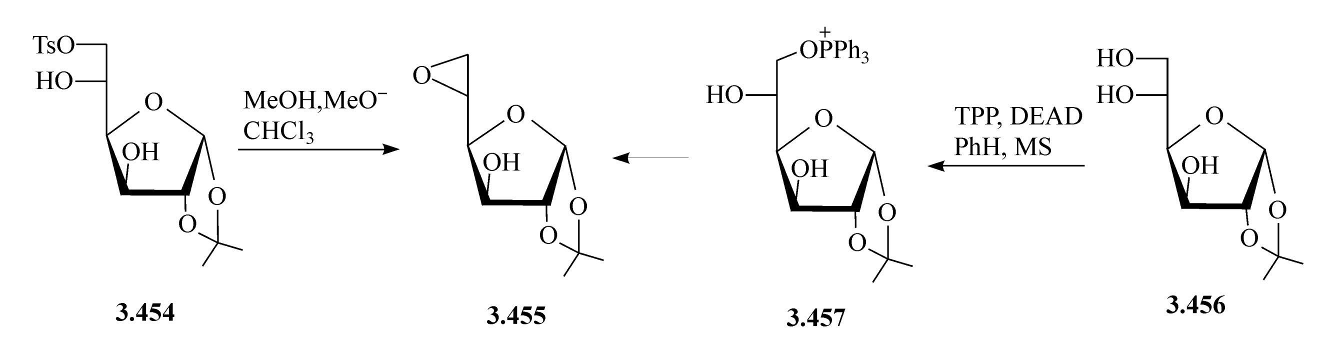


图 3.68　葡萄呋喃糖 5,6-缩水内醚的生成

4,6-*O*-苄叉基-α-D-阿卓吡喃糖甲基苷(**3.458**),它的 C-2 和 C-3 的羟基在优势构象中处于二直立键的位置,如预期的相同,在用偶氮二羧酸二乙酯/三苯基磷处理时,3-羟基倾向于产生磷盐的化合物,给出 **3.459**,然后很快形成环氧的环,得到 2,3-环氧甘露糖的衍生物[207,208]。另外,4,6-*O*-苄叉基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷(**3.460**),经由 3-氧磷的中间体 **3.461**,很慢地形成 2,3-环氧阿罗糖的衍生物,再一次的表明首先在 O-3 进行变化,葡萄糖衍生物的反应速度慢是由于构象需要转变以便关环[207,208](见图 3.69)。

(2) 双键的环氧化

用过酸氧化双键是有机化学中制备环氧化合物的一般方法,它也能用于糖,得到的二醇是很有用的原料,当进行烯的环氧化时,一般得到混合物。例如,用过氧化氢和苯氰,在甲醇中处理 4,6-二-*O*-乙酰基-2,3-脱氧-α-D-赤式-己糖烯糖甲基苷(**3.462**),得到甘露糖的环氧化合物 **3.463** 和阿罗糖的环氧化合物 **3.464**,两者的比例为 3∶2(见图 3.70),而用不保护的类似物 **3.465**,则所得的甘露糖的环氧化合

物**3.466**和阿罗糖的环氧化合物**3.467**的比例倒过来，为1∶3。这可能是由于在**3.465**中与1-氧甲基成顺式的4-位羟基，在过渡状态下被氢键稳定住了，因此更容易得到**3.467**这样的异构体[29,209]。用过氧化丙酮能对糖烯进行选择性的环氧化。

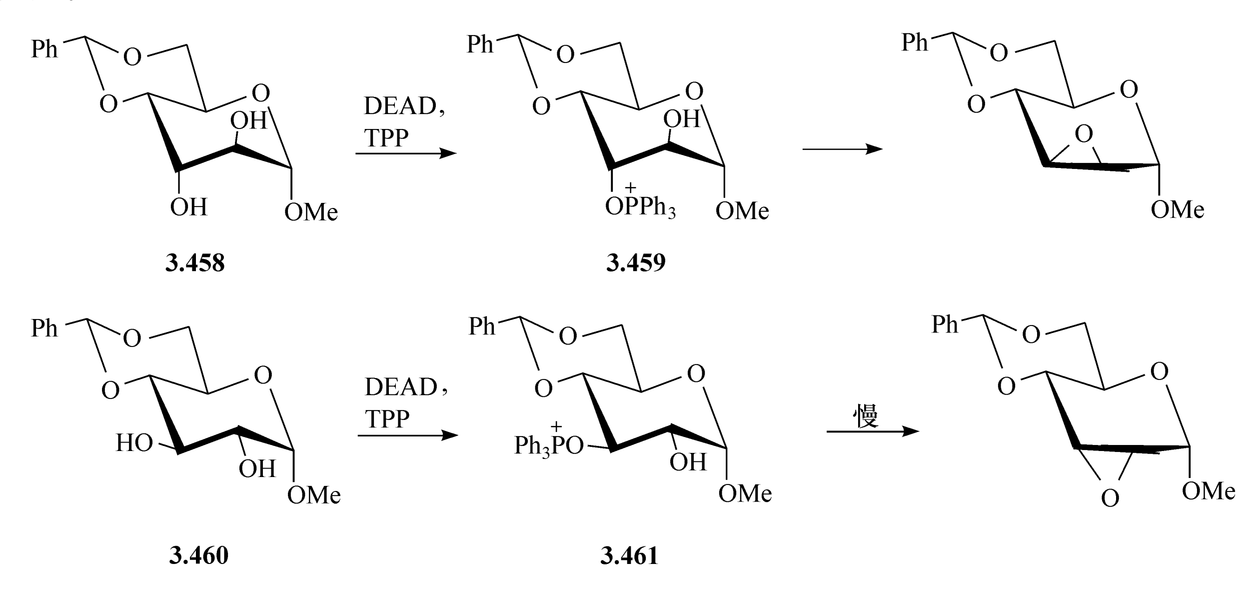


图 3.69　反式二羟基糖苷的环氧化

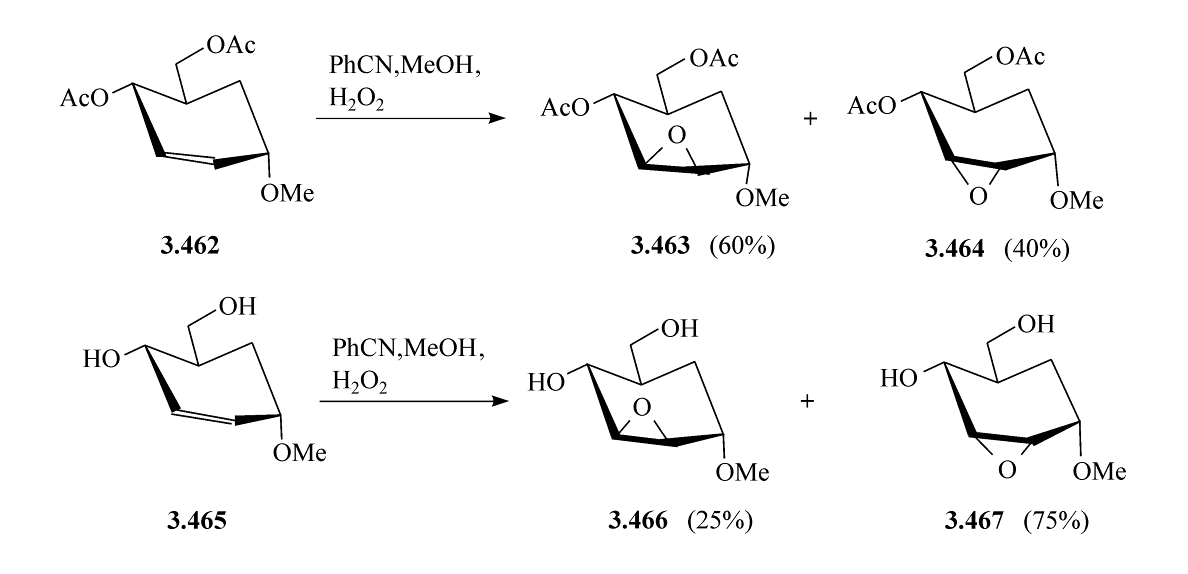


图 3.70　双键的环氧化

3.6.1.2　反应

环氧化合物的反应在脱氧糖、硫代糖、氨基糖及卤代糖中都分别讨论过，控制反应的一般因素也已在3.1.3节中说明。

3.6.2　3,5-缩水内醚呋喃糖的合成与反应

几个含有四元环的内醚糖是已知的，大多数是3,5-缩水内醚呋喃糖的衍生

物[210]。用甲氧基离子与 1,2-O-异丙叉基-5-O-对甲苯磺酰基-α-D-木呋喃糖(**3.468**)反应,在 C-5 发生取代反应,由 C-3 氧原子作为亲核试剂参与,得到高产率的 3,5-缩水木糖的衍生物 **3.469**[211](见图 3.71)。**3.469** 能在加热回流的甲醇中,被甲醇钠开环,且亲核的攻击发生在位阻最小的一级碳原子上,得到 1,2-O-异丙叉基-5-O-甲基-α-D-木糖(**3.471**)。**3.469** 的部分水解得到 **3.470**,说明水解异丙叉基的速度比水解四元环的缩水内醚的速度快,而在较强的酸性条件下水解 **3.469** 和 **3.470**,都能得到木糖 **3.472**。

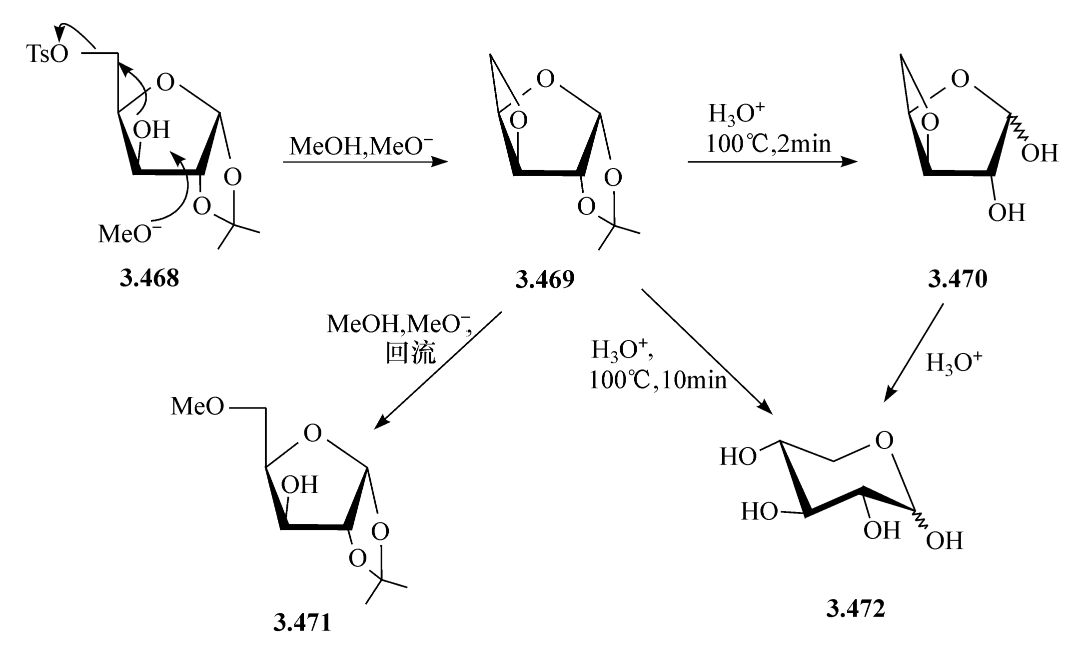


图 3.71　3,5-缩水内醚糖的生成及反应

另外一个得到 3,5-缩水内醚的方法是应用缩环的反应,即用碱处理,使 α-三氟甲磺酰化的糖醛酸的 γ-内酯发生缩环反应。例如,1,2-O-异丙叉基-5-O-三氟甲磺酰基-α-D-葡萄呋喃糖-6→3 内酯(**3.473**),与碳酸钾在甲醇中反应,得到 3,5-缩水糖醛酸的衍生物 **3.474**,产率较高[212]。糖醛酸的 2,4-缩水内醚也含有氧的四元环,也能近似的由糖内酯的磺酸酯制备(见 2.1.6 节)。

TfO　O　MeO⁻　H　　MeOH,K_2CO_3　　H　COOMe

3.473　　**3.474**

四元环的缩水内醚也能发生三元环的缩水内醚的同样的反应,但是四元环缩水内醚的反应活性较低,因为它的环张力较小[213]。

3.6.3 3,6-缩水吡喃糖、3,6-缩水呋喃糖及 2,5-缩水呋喃糖的合成与反应[214,215]

当环状已糖的衍生物带有好的离去基团,如 C-6 有磺酸酯、卤代物或硝酸酯,以及 C-3 带有与 C-6 成顺式的羟基时,用碱处理即发生分子内的亲核取代,由 O-3 攻击 C-6,形成四氢呋喃环。这种反应的例子已见报道,如 3,6-缩水-β-D-葡萄吡喃糖甲基苷(**3.476**)的合成[215](见图 3.72)。

图 3.72 糖的 3,6-缩水内醚

化合物 **3.476** 及其呋喃糖的类似物 **3.477** 在它们的双环的结构中都有四氢呋喃的部分,但是它们的不同的环结构也赋予它们不同的性质,3,6-缩水-吡喃糖 **3.476** 具有更大的张力,当用酸性的甲醇处理时,就得到张力较小的异构体 **3.477**[216]。合成 3,6-缩水-β-D-葡萄吡喃糖甲基苷 **3.476** 的另外一个方法是由 2,3-缩水-β-D-阿罗吡喃糖甲基苷 **3.478**,在碱催化下通过由 O-6 的分子内攻击,在 C-3 位打开环氧环,得到 **3.476**[217]。

当 C-3 的羟基被苄基化时,也能发生相应的关环反应。例如,当用二乙基氨硫三氟化物与 2,3,4-三-*O*-苄基葡萄吡喃糖反应,想得到 1,6-缩水内醚糖时,仅得到了部分产物。因为氟离子在活性的端基中心的取代很容易发生,先得到葡萄糖基氟代物。在一级碳的取代引发了 O-3 的参与,同时发生氟离子对苄基碳原子的攻击[215](**3.479**)。

当 3,6-缩水-α-D-半乳吡喃糖甲基苷 **3.480** 在类似的酸性条件下水解时,环的张力由于形成缩醛的二甲酯 **3.481** 而释放了。在这种情况下,由于位阻的原因,已不可能由 C-4 上的羟基去攻击端基中心[218],因此也得不到融合的双呋喃环体系。

MeOH,HCl

3.480　　**3.481**

在 5-*O*-对甲苯磺酰基-α-L-阿拉伯呋喃糖甲基苷 **3.482** 中,由于位阻的原因,C-3 的羟基不能参与关环反应。但是,当用甲氧基离子处理 **3.482** 时,与 C-5 离去基团成顺式的 C-2 羟基能够参与攻击 C-5,形成 2,5-缩水内醚 **3.483**[214],因此,在这个双环体系中,张力大的是呋喃环,糖苷的水解能在蒸馏水中发生,得到 **3.484**。

$MeOH,MeO^-$　　H_2O

3.482　　**3.483**　　**3.484**

当用甲醇和氯化氢处理 1,2-*O*-异丙叉基-5-*O*-对甲苯磺酰基-呋喃糖衍生物时,所发生的化学转换,提供了一个制备木糖、来苏糖及艾杜糖构型的缩水内醚的好方法[219, 220]。例如,3-*O*-苄基-1,2-*O*-异丙叉基-5,6-二-*O*-对甲苯磺酰基-α-D-葡萄糖(**3.485**),通过这样的处理,转化为 2,5-缩水-3-*O*-苄基-6-*O*-对甲苯磺酰基-L-艾杜糖的缩醛二甲酯(**3.487**),在这个反应中,在甲醇解掉异丙叉基后,同时得到缩醛的二甲酯 **3.486**,由 C-2 羟基关环,得到 **3.487**。

MeOH,HCl
H_2O(1%)
回流

3.485　　**3.486**　　**3.487**

由醛糖 δ-内酯制备 2,5-内醚衍生物已经在 2.1.7 节中讨论了,在 3.7.1 节中还要讨论通过吡喃糖衍生物 C-2 的取代,发生缩环反应来制备这一类化合物。

3.6.4　2,6-缩水吡喃糖的合成与反应

用氟离子在甲醇中,取代 1,6-缩水半乳吡喃糖内醚 **3.488** 中的 C-2 的磺酸酯的尝试没有成功,但是,却发生了 C-1—O-1 键迁移,得到 2,6-缩水内醚糖的阳离子 **3.489**,它能与溶剂反应[221](见图 3.73)。所得到的 2,6-缩水-3,4-*O*-异丙叉基-D-塔罗吡喃糖甲基苷 **3.490** 能在酸性水溶液中水解,得到 2,6-缩水-D-塔罗糖 **3.491**,而四氢吡喃环维持不变。

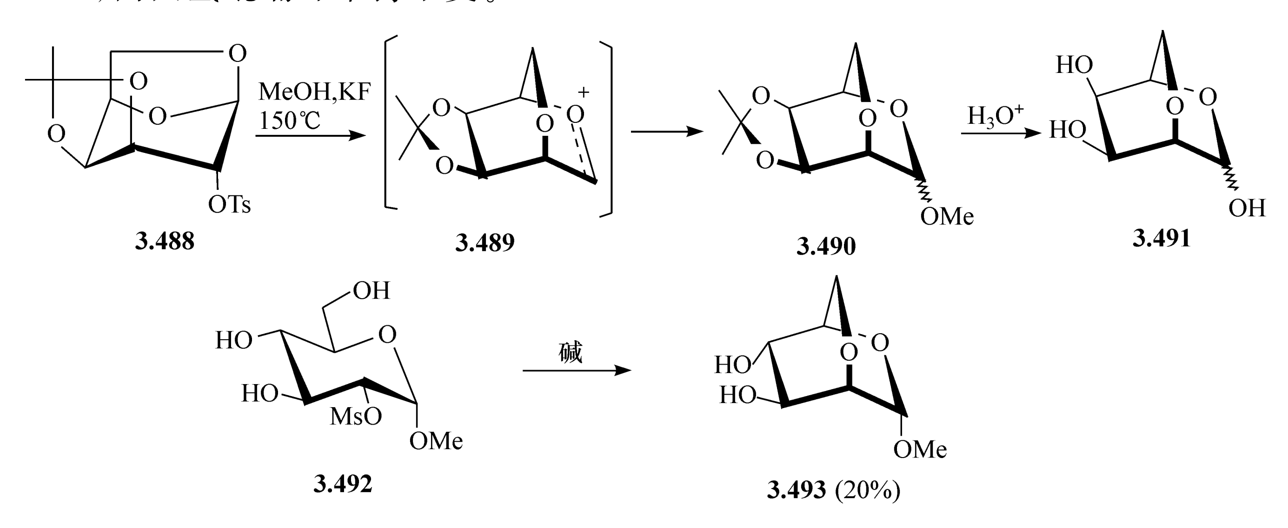


图 3.73　吡喃糖 2,6-缩水内醚的制备

2,6-缩水-α-D-甘露吡喃糖甲基苷(**3.493**)能通过碱引发的取代反应,以 20% 的产率由相应的葡萄糖甲基苷 **3.492** 得到,在此反应中,6-位的羟基作为分子内的亲核试剂参与反应,攻击葡萄吡喃糖的 C-2,取代磺酸酯[222]。

3.6.5　缩水糖醇的合成与反应[223,224]

还原 1-卤代或 1-硫烷基的呋喃糖和吡喃糖的衍生物,能分别得到 1,4-和 1,5-缩水糖醇。例如,2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-1-硫代-β-D-葡萄吡喃糖乙基苷(**3.494**),用 Raney 镍-氢还原,得到四-*O*-乙酰基-1,5-缩水-D-葡萄糖醇(**3.495**)[225],而当用氢化锂铝还原 2,3,5,6-四-*O*-乙酰基-D-半乳呋喃糖氯代物 **3.496** 时,则得到 41% 产率的 1,4 缩水-D-半乳糖醇 **3.497**[226]。这些多元醇内醚的反应是典型的与多元醇有关的反应,将在下一章中讨论,当然,所有的与缩醛有关的功能就不存在了。

OAc　AcO　O　AcO　SEt　AcO　3.494
H_2,Ni
MeOH
OAc　AcO　O　AcO　AcO　3.495
O　OAc　Cl　OAc　OAc　OAc　3.496
$AlLiH_4$
O　OAc　OAc　OAc　OAc　3.497

1,4∶3,6-二缩水-D-己糖醇,能够通过在盐酸中加热 C-3,C-4 具有苏式构象的 D-己糖醇得到[227],化合物 **3.498～3.500** 是分别由 D-葡萄糖醇,D-甘露糖醇,D-艾杜糖醇得到的(1,4∶3,6-二缩水-L-葡萄糖醇是由 D-葡萄糖醇得到的)。除了系统的糖的命名外,一些俗名现在也使用[227]。这些缩水内醚糖醇含有两个融合在一起的五元环,给出一个 V 形双环的分子,其中的游离羟基或向里或向外,这样的环体系只能由顺式的融合形成。关环的过程涉及 O-3 和 O-4 的参与,或者是酸催化的端羟基的取代[228]。例如,由 L-艾杜糖醇 **3.501** 转化为 1,4∶3,6-二缩水-L-艾杜糖醇 **3.502**(见图 3.74),或由 1,6-二氯的中间体生成。另外,在特殊位置带有好的离去基团的己糖醇也能够应用。例如,3,4-二-*O*-甲磺酰基-D-甘露糖醇,它能由 1,2∶5,6-二-O-异丙叉基的衍生物经水解而得,在 4h 处理后,由于远端的一级羟基的参与,转化为 1,4∶3,6-二缩水-D-艾杜糖醇 **3.500**。但是,如果用碱,这个二甲磺酸酯通过邻近的羟基的参与,生成 2,3∶4,5-二缩水-D-艾杜糖醇[229]。

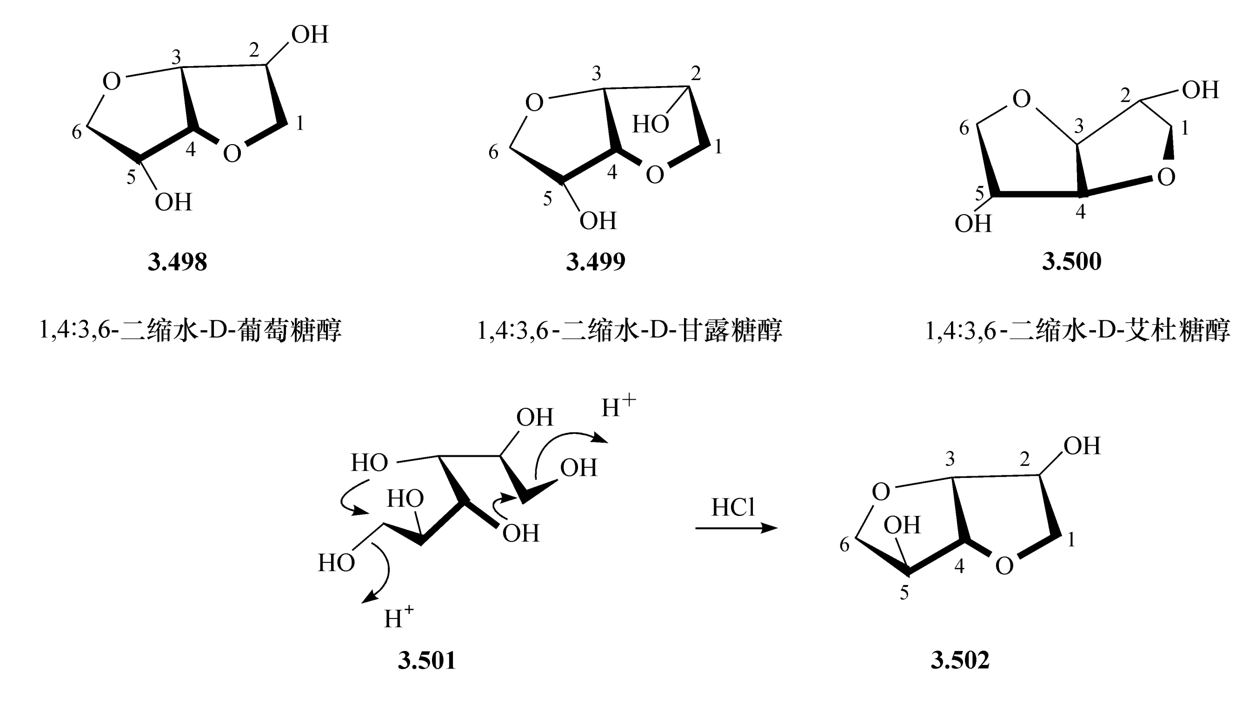
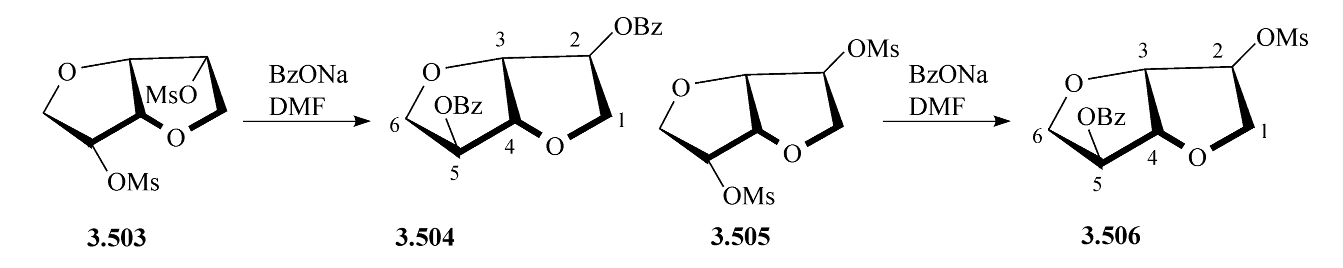


图 3.74　二缩水糖醇

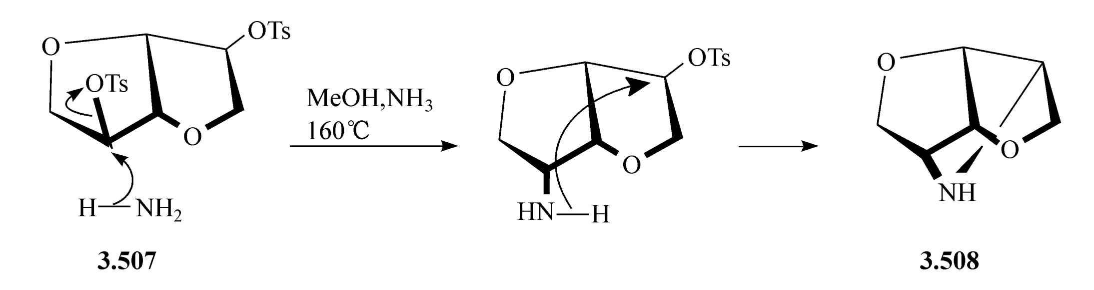
C-2,C-5 羟基的取向,对这些化合物的反应性能影响很大。甘露糖醇的衍生物 **3.499** 带有两个向内的羟基,足以令其与羰基化合物缩合,形成环状的缩醛[230],而在葡萄糖醇的衍生物 **3.498** 中的向内的羟基,更容易在铂存在下,被氧气氧化[231],或被选择性的对甲苯磺酰化[232],因为分子内的氢键可能使这个羟基的活性增加。

这些化合物的磺酸酯的取代同样与立体化学密切相关,向内的磺酸酯基更容易被取代。例如,用苯甲酸钠在二甲基甲酰胺中与 1,4∶3,6-二缩水-2,5-二-*O*-甲磺酰基-D-甘露糖醇(**3.503**)反应,得到 85%产率的 2,5-二-*O*-苯甲酰基的衍生物 **3.504**,产物具有 L-艾杜糖的构型,是通过 C-2 和 C-5 的取代、构型翻转得到

的[233]，而用类似的方法处理葡萄糖的异构体 **3.505**，只能取代在 C-5 的、向内的磺酸酯基，得到单苯甲酸酯 **3.506**，同样是 L-艾杜糖的构型。



用不带电荷的亲核试剂如氨或胺，向外的磺酸酯基也能被取代，如 1,4∶3,6-二缩水-2,5-二-*O*-对甲苯磺酰基-L-艾杜糖醇（**3.507**）转化为三环的化合物 **3.508**[230,234]。



这些二内醚糖中，有些能在商业上用于食品加工、高聚物制造及医药业。值得一提的是，1,4∶3,6-二缩水-葡萄糖醇的 5-氨基和 2,5-二硝基衍生物，能够作为心脏病人的血管扩张药[227]。

3.7　由非羟基的亲核试剂进行的分子内取代（缩环反应）

在一些吡喃糖衍生物的亲核取代反应中，有时没有发生所需要的取代反应，却发生了吡喃环键的 1,2-迁移，得到呋喃环的产物[21,235]。发生迁移的键总是含有亲核性很强的原子。例如，当离去基团在 C-2 或 C-4 位时，环上的氧作为取代的亲核试剂，其性质类似于处于相似位置的碳原子。如果离去基团在 C-3，则参与作用来自 C-5，而非缺电子的 C-1。

3.7.1　环上氧参与的取代反应

3.7.1.1　离去基团在 C-4 的取代反应

用乙酸钠在二甲基甲酰胺中，加热回流处理 6-脱氧-2,3-*O*-异丙叉基-4-*O*-甲磺酰基-α-D-甘露糖甲基苷（**3.509**），得不到 C-4 直接取代的塔罗吡喃糖苷的衍生物，其原因部分是由于在 C-2 的直立键取代物阻止了亲核试剂的接近。该反应得到了 65％产率的 5-*O*-乙酰基-6-脱氧-2,3-*O*-异丙叉基-α-D-塔罗呋喃糖甲基苷

(**3.510**)和 5-*O*-乙酰基-6-脱氧-2,3-*O*-异丙叉基-β-L-阿罗呋喃糖甲基苷(**3.511**),二者比例为 7∶1[236]。这个缩环反应是由环上氧原子的参与以及 C-5—O 键电子的迁移,形成一个 C-4—O 键,并随之发生 C-4 的构型转换。在主产物中,C-5 的构型得以维持不变,如图 3.75 所示。

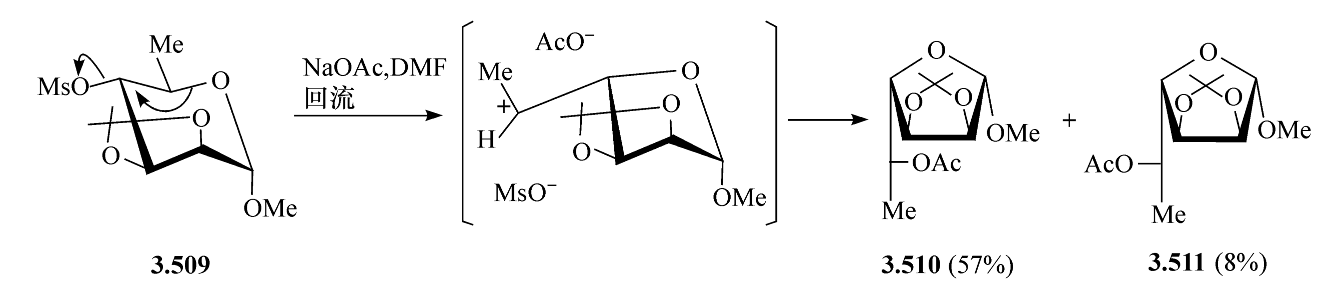
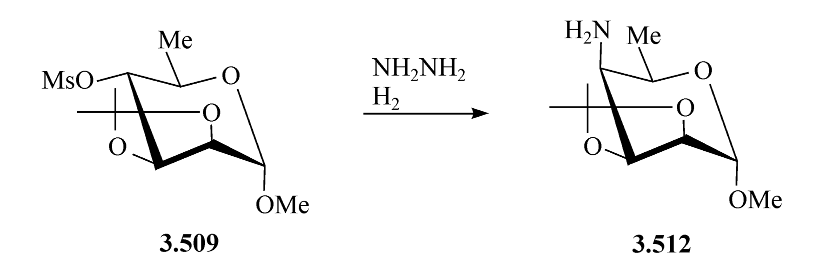


图 3.75　离去基团在 C-4 的取代反应

这种类型的取代反应的途径要依赖于所用的亲核试剂。当用肼处理化合物 **3.509** 时,不发生缩环反应,却得到直接取代的产物,在氢解后得到 4-氨基-4,6-二-脱氧-2,3-*O*-异丙叉基-α-D-塔罗吡喃糖甲基苷(**3.512**)。由此结果可以推论,由于肼是不带电荷的,就更可能与直立键的 O-2 成一线排列,这就不像乙酸的阴离子,因此肼能参与到 S_N2 的过渡态。



3.7.1.2　离去基团在 C-2 的取代反应

在吡喃糖化合物中,由于 C-2 与环上氧的相对位置和 C-4 与环上氧的相对位置相同,在取代某些 C-2 的平伏键的离去基团时,也能发生上面所提到的缩环反应。在这种情况下,环上氧原子和 C-1 之间的键的迁移发生。例如,水解 2-*O*-(对硝基苯-磺酰基)-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷(**3.513**),得到 2,5-缩水-D-甘露糖 **3.515**,它可能是由水攻击稳定的离子 **3.514** 而得到的[237],如图 3.76 所示。

图 3.76　取代 C-2 平伏键离去基团的缩环反应

另外一个紧密相关的反应是用亚硝酸脱 2-氨基糖的氨。例如,葡萄糖构型的 2-氨基糖给出一个不稳定的 C-2 偶氮盐,用图 3.76 所示的类似方法,将其分解,得到 2,5-缩水-D-甘露糖[110]。这个反应对断裂肝素的葡萄糖氨的键特别有用。

3.7.2　碳原子参与的取代反应

吡喃糖类的化合物如果在其 C-3 位有一个平伏键的、好的离去基团,而在其 C-4 位有一个游离羟基,这个糖就能通过碳原子的参与,发生 C-4—C-5 键的电子的迁移,由 C-4 的功能转化为一个醛基,如图 3.77 所示。在图中,葡萄吡喃糖苷的 3-磺酸酯 **3.516** 发生溶剂化以及由 3-氨基-3-脱氧-葡萄吡喃糖苷 **3.518** 脱氨基而形成的重氮盐的分解,都给出 3-脱氧-3-C-甲醛基木己糖的呋喃糖苷 **3.517**[237]。相应的 2-脱氧-2-C-甲醛基-阿拉伯木己糖的呋喃糖苷,没有能由类似的 C-1 到 C-3 键的重组得到,可能是由于 C-5—C-4 键的迁移能力比缺电子的 C-1—C-2 键的迁移能力大。

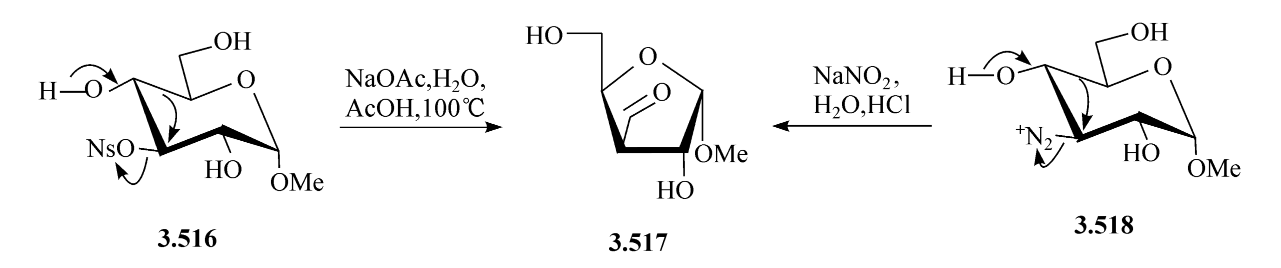


图 3.77　C-4—C-5 键电子迁移引起的缩环反应

3.8　支 链 的 糖

在糖链非端基的碳原子上有碳的取代物叫支链糖[34,238]。有两种主要的途径来制备支链糖:①C-键合的氢原子被取代,如 **3.520**,其中正常的直链的化合物的氢原子被 C-取代,叫脱氢;②或羟基被 C 取代,如 **3.519**,称为脱氧,在 C-3 带有硝基、氨基及 C-甲基的己糖衍生物,如 **3.521**,也可被认为是脱氢类的化合物。

很多天然产物含有支链的糖,D-芹菜糖 **3.522** (3-C-羟甲基-D-甘油醛-四糖,D-apiose)广泛地存在于植物多糖和糖苷中,而浮萍中含量尤其高[239]。D-哈马枚糖**3.523** (2-C-羟甲基-D-核糖,D-hamamelose)以酯 **3.524** 的形式,存在于欧洲山榆的树皮中(见图 3.78)。

由微生物得来的抗生素,主要是各种链霉素,含有很多的支链糖。至今,甲基、羟甲基、甲醛基、1-羟基乙基、乙二醇基、乙酰基以及丁基的侧链都在支链糖中被发现,几乎所有的支链糖都有末端的脱氧基团。2-*C*-丁基-2,5-二-脱氧-3-*O*-(3-甲基丁酰基)-DL-阿拉伯糖-1,4-内酯不属于 **3.520** 类型的化合物。另外的例子是 L-链

图 3.78　一些支链糖

霉糖(5-脱氧-3-*C*-甲醛基-L-来苏糖),它是链霉素的一个组分。2,6-二-脱氧-3-*C*-甲基-L-核-己糖以及其 3-*O*-甲基醚存在于碳霉素及赤霉素中。3-氨基-2,3,6-三-脱氧-3-*C*-甲基-L-来苏-己糖以及 2,3,6-三-脱氧-3-C-4-*O*-二甲基-3-硝基-L-阿拉伯己糖是比较特殊的,即其氨基和硝基的支链位于 **3.521** 中的位置。支链糖的系统命名和俗名都较复杂。

最重要的支链糖衍生物可能是不稳定的羧酸 2-C-羧基-戊-3-酮糖的 1,5-二磷酸酯(见 1.5.1 节),是光合成固定二氧化碳形成的,通过二氧化碳加成到 D-赤式-戊酮糖-1,5-二磷酸酯上,得到的 β-酮糖酸水解,给出两个分子的 D-甘油酸。

3.8.1　结构分析

对支链糖的大致结构的研究,在初期是用经典的方法。例如,D-哈马枚糖 **3.523** 转化为 2-甲基戊糖的酸,这就能搞清糖的支化程度,在乙酰化哈马枚糖羟基时很困难,表明存在一个三级羟基。构型的测定,特别是在支化点构型的测定,对脱氢糖系列的支链糖更困难。一些测定构型的方法依赖于立体选择性的反应,高碘酸氧化邻二羟基即属此类。D-核戊糖酸的 γ-内酯 **3.525**、D-阿拉伯糖的异构体 **3.526**、D-木糖的异构体 **3.527** 以及 D-来苏糖的异构体 **3.528** 用高碘酸盐氧化的相对速度是 32∶1∶3∶50 。这个结果与预期的相符,因为相邻的、顺式的二羟基还原高碘酸盐的速度,比相邻的、反式的二羟基还原高碘酸盐的速度快得多。四个支链糖的内酯 **3.529** ～**3.532** 可以由氢氰酸加成到 D-赤式-和 D-苏式-戊酮糖而获得,在用同样的氧化方法氧化时,相对速度的比达到 100∶1∶3∶100,因此,顺式和反式

的 2,3-二醇是容易鉴定的(见图 3.79)。由于 D-哈马枚糖能转化为哈马枚糖酸,它生成内酯 **3.529**,因此哈马枚糖具有 D-核糖一的构型[240]。

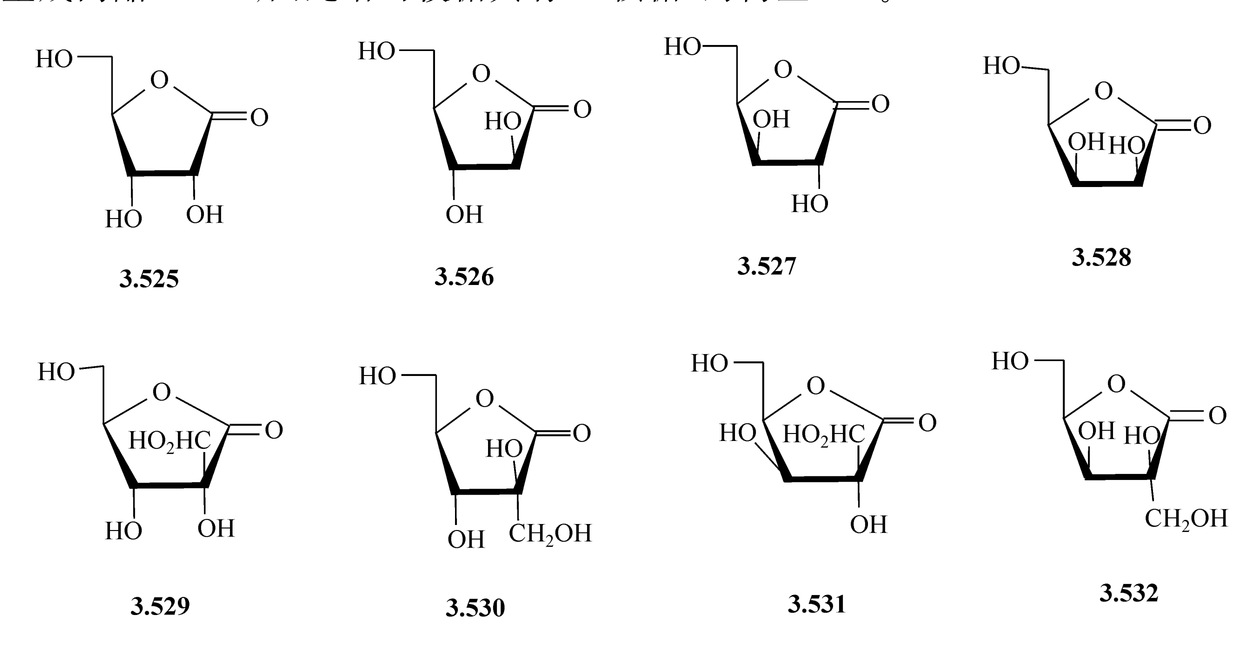


图 3.79 支链糖的内酯

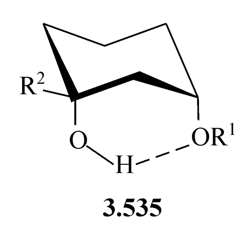
也应用了另外一些化学方法来确定支链糖的立体化学,但最后的证明仍然要靠化学的合成。也应用了物理的方法,但由于糖的支化点没有氢原子,最容易确定立体化学的[1]H NMR 方法,如相邻的 H—H 偶合常数测定无法进行。但是,当能够得到一对异构体时,[1]H 和[13]C NMR 测定仍然是有用的[238]。一个已经成功应用的技术是用氧原子对其相邻的氢原子的去屏蔽效应。例如,立体异构体 **3.533** 和 **3.534** 相比,**3.533** 的环上氢原子(H_a),通常处于比异构体 **3.534** 的环上氢原子(H_a)低 0.2ppm 的位置。



在脱氢的支链糖的[13]C NMR 谱上,有几个碳的信号对立体化学的确认很重要。例如,支链基团的 α-碳原子如果在吡喃糖中处于直立键,则它的化学位移在高场。与之相反的是,处于平伏键的碳原子的化学位移要在低场,在脱氧的支链糖中,二级碳原子的立体化学能用[1]H—[1]H 的偶合常数来决定。

在特殊的情况下,红外光谱对分析支链吡喃糖的立体化学很有用[241]。这个方法能够测定一些结构特性,例如,含有羟基或含有 1,3-二直立键相互关系的取代的羟基。在这样的体系中,游离羟基能与取代羟基的氧原子形成氢键,如 **3.535** 所示,这个氢键可以很容易由测定在四氯化碳稀溶液中的 O—H 键的拉伸频率来

决定，具有这样氢键的化合物，其 O—H 键的拉伸频率接近 3500 cm^{-1}，比没有氢键的 O—H 键的拉伸频率低近 100 cm^{-1}。



3.535

3.8.2　合成

3.8.2.1　脱氢的支链糖

把碳的亲核试剂加成到糖的羰基上是制备支链糖的最常用的方法。例如，D-芹菜糖(**3.522**)能用 3-*O*-苄基-D-果糖(**3.536**)为原料合成，用氰离子作为碳的亲核试剂，如图 3.80 所示[242]。接下来的碳链降解，通过四乙酸铅选择性的攻击一级、二级的 α-二醇来实现。另外一个制备这个支链糖的方法是用重氮甲烷与 1,2-*O*-异丙叉基-α-D-甘油-丁-3-酮糖(**3.537**)中的羰基反应，得到环氧化合物 **3.538** 作为主产物(反应机制见 3.9.1 节)。这个化合物的三元环能用羟基的离子开环，开环反应是立体专一的，羟基的离子只攻击位阻最小的次甲基的碳原子，得到 3-*C*-羟基甲基-1,2-*O*-异丙叉基-α-D-赤藓四糖(**3.539**)，经过温和的酸水解，D-芹菜糖(**3.522**)就得到了[243]。对这个糖的化学及生物化学已有综述[239]。相应的 D-麦卡糖(D-mycarose)、3-位的叉向异构体的合成以及其他的导致支链糖的羰基的加成反应见 3.9.1 节。

图 3.80　D-芹菜糖的合成

具有一个不对称 1-羟基乙基的侧链的糖，也已经被合成，如图 3.81 所示。用

亲核试剂2-锂-2-甲基-1,3-二硫烷加成到吡喃酮糖**3.540**[244]上,得到D-核糖构型的化合物**3.541**和D-木糖构型的化合物**3.542**的混合物,这两个化合物能被分离,接着用二苯基碳酸酯移除硫,脱苄基还原,酯化给出**3.544**的1′S和1′R的异构体,图3.81描述了核糖构型异构体的反应。由于有一个位阻大的甲基二硫烷的基团,使我们容易确定**3.541**和**3.542**的构型,因为这个基团在两个异构体中都要处于平伏键。化合物**3.541**呈现出较大的偶合常数 $J_{1ax,2ax}=7.0$ Hz, $J_{4ax,5ax}=10.6$ Hz,处于$^4C_1$构象,甲基二硫烷的基团处于平伏键的位置,因此,它的结构必然是**3.541**。另一个化合物具有偶合常数 $J_{1eq,2eq}=1.5$ Hz, $J_{4ax,5eq}=7.9$ Hz, $J_{4eq,5eq}=6.1$ Hz,必然是木糖构型的化合物**3.542**,它处于$^1C_4$构象,甲基二硫烷的基团在C-3也处于平伏键的位置。支链内的构型的确定,是靠比较两个异构体的1′-H和支链的1′-甲基的化学位移。在核糖构型的化合物中,1′-甲基由于其与C-2的羟基靠近而被去屏蔽(δ 1.52),而1′-H的化学位移在δ 4.35,因此被指定为1′S-构型**3.543**,而它的异构体的1′-H被邻近的C-2羟基去屏蔽(δ 4.84),异构体的1′-甲基的化学位移在δ 1.29,因此构型为1′R **3.544**,nOe效应仅在1′S-构型**3.543**的H-2及1′-甲基之间发现,这进一步证实了它的核糖构型,**3.543**与由天然的大环抗生素阿德夹霉素E(aldgamycin E)中得来的糖苷有相同的结构。

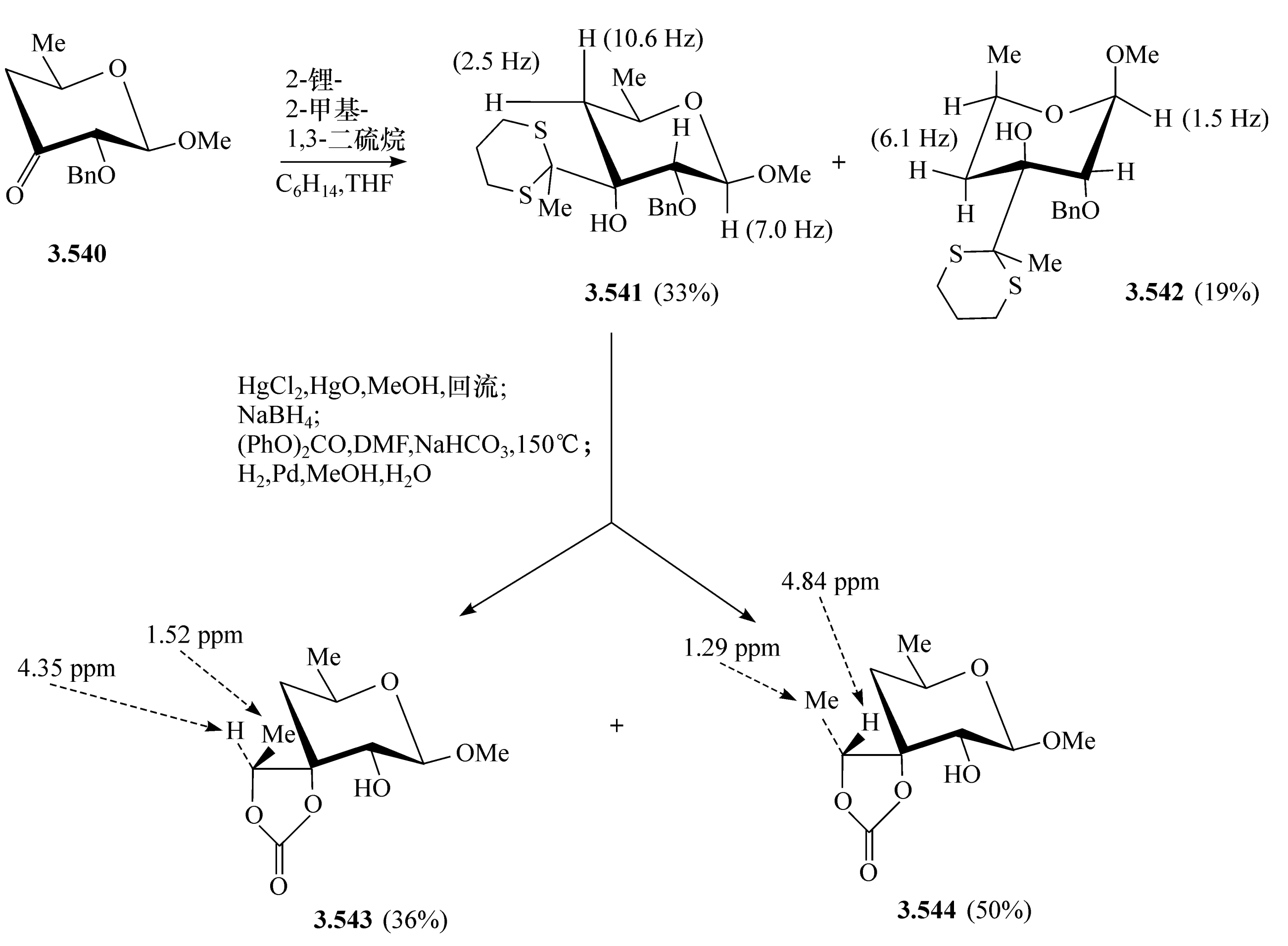


图3.81 双支链糖的制备

一个最普通的合成带烷基支链的糖的方法是用Grignard试剂的加成反应(见3.9.1节),能生成3-*C*-甲基的化合物。这个方法可以用来制备功能性的支链取代物,因为烯和炔基团都能被引入,而且对它们还能接着进行化学修饰[238]。Reformatsky反应也能引入功能性的基团,是用硝基甲烷或乙腈在碱催化下的加成反应[238]。

3.8.2.2 脱氧的支链糖

最近发展起来的糖的游离基化学开辟了新的途径,用以合成脱氧的支链糖。这些方法是基于有机锡氢化物引发的糖的硫羰基衍生物的脱氧反应,以及接下来用缺电子的烯来捕获糖的碳游离基的中间体[194,245]。二异丙叉基葡萄糖的磺原酸甲酯**3.545**与丙烯腈的反应是典型的,这个反应是在三丁基锡化氢和AIBN存在下,加热进行,得到3-*C*-(2′-氰基乙基)-3-脱氧-葡萄糖衍生物**3.546**与3-*C*-(2′-氰基乙基)-3-脱氧-阿罗糖衍生物**3.547**,两者比例为8∶3[246]。反应发生时首先在C-3形成游离基,然后由丙烯氰主要从位阻小的、靠外的一方捕获游离基[246],因此**3.546**是主产物,而**3.547**是副产物。与半乳糖异构体**3.548**反应,给出35%产率的3-*C*-氰基乙基-3-脱氧-1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-α-D-半乳呋喃糖(**3.549**),反应是立体专一的,因为在这种情况下,呋喃糖环靠内的一面的位阻是非常大的[246](见图3.82)。

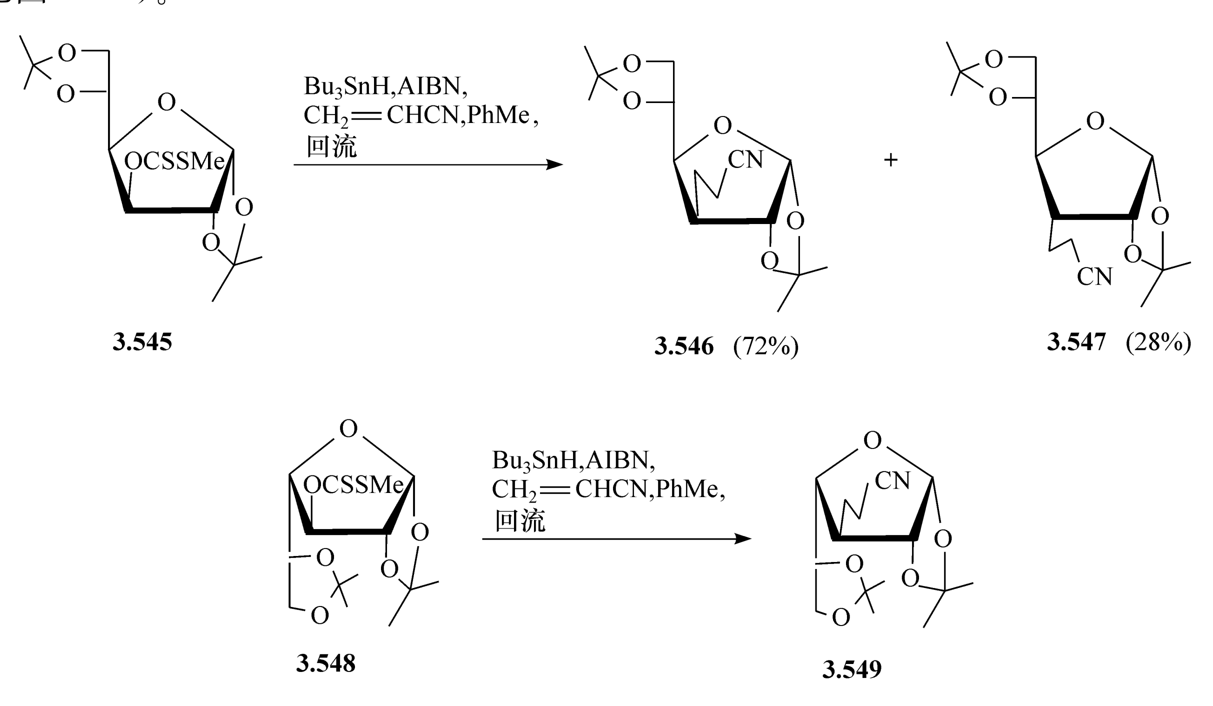


图3.82 丙烯腈与糖游离基的加成

另外一种用锡化氢的、非常有用的、制备C-烯丙基化的方法是用烯丙基三丁基锡,它既能产生游离基链转移剂,又能捕获游离基[247]。这个试剂已经用于很多的硫代羰基衍生物,用紫外线引发比用化学引发剂如偶氮二异丁腈更有效,通过这

些方法，2,3-O-异丙叉基-L-来苏吡喃糖苄基苷的4-苯基硫代碳酸酯(**3.550**)，能有效地转化为相应的4-C-烯丙基-4-脱氧衍生物**3.552**，中间体为**3.551**[248](见图3.83)。

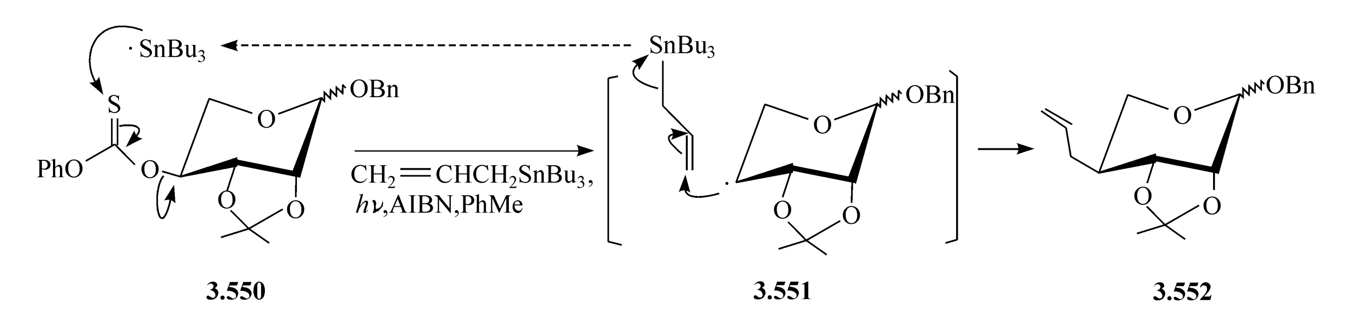


图 3.83　烯丙基三丁基锡的反应

游离基的方法也用于卤代糖脱卤，从而制备支链的脱氧糖。虽然这个方法不像脱氧的方法那样直接，但在糖的卤代物很容易得到的情况下，这种方法自有优越性[249]。例如，在3.5.2节中，描述了2-脱氧-2-卤代糖向一系列C-2支链糖衍生物的转化。所用的方法特别适用于分子内的反应。这个方法还能反过来应用，即捕获由不饱和的单糖的衍生物如**3.553**产生的游离基，这样能产生单支链的糖**3.554**或双支链的糖**3.555**，产率好且立体选择性高[250]。

OAc
AcO
O
O
3.554
HSnBu$_3$,
AIBN,PhH,
回流
OAc
AcO
O
O
Br
3.553
CH_2═$CHCH_2SnBu_3$,
AIBN,PhH,
回流
OAc
AcO
O
O
3.555

脱氧的支链糖还能通过氢化吡喃糖和呋喃糖的衍生物得到，这些衍生物含有向环外的双键如**3.557**，它能由酮**3.556**制备。由**3.557**还原能够制备支链的糖**3.558**，进一步还原还能得到3-脱氧-3-羟基乙基的核呋喃糖的衍生物**3.559**。**3.557**中双键的催化氢化是高立体选择性的，氢由呋喃环的位阻小的一面加成[251]，**3.558**是唯一的产物。

3.556
$(MeO)_2POCH_2CO_2Me$,
DMF,tBuOK
COOMe
3.557
H_2,Pd,
EtOH
MeOOC
3.558
LiAlH$_4$,
THF
HO_2HC
3.559

通过直接取代的 S_N2 反应,用四丁基氰化铵($Bu_4N^+CN^-$)与相应的 4-*O*-三氟甲磺酸酯的衍生物反应,是制备支链糖 4-*C*-氰基-4-脱氧吡喃糖苷的一个直接取代的例子[252]。用碳的亲核试剂使环氧化合物开环更容易得到支链糖。经常使用有机镁和有机锂的试剂,二甲基铜、丙二酸二乙酯钠、2-锂-1,3-二硫烷也经常用[238]。进行这些反应时,必须很小心地从反应试剂中移除卤离子的杂质,因为它们能干扰开环的反应,另外,这些试剂的碱性也能产生不需要的不饱和的副产物。但无论如何,用这个方法能给出好产率的支链糖。例如,2,3-缩水-4,6-*O*-苄叉基-α-D-甘露吡喃糖甲基苷(**3.73**)与锂二甲基铜或乙基镁氯反应,得到 3-脱氧-3-*C*-甲基[253]的阿卓糖苷 **3.560** 或 3-脱氧-3-*C*-乙基的阿卓糖苷 **3.561**[254],产率分别为 70% 和 54%。用大量过量的二甲基镁能更好地转化 **3.73** 为 **3.560**[255],如下反应式所示

3.561 ← EtMgCl — **3.73** — Me_2Mg 或 $LiCuMe_2$ → **3.560**

处于同一个碳上的两个氢原子和羟基都能够被 C-键合的取代物置换。这些化合物是反应的中间物,特别是当糖作为原料来进行光学活性的化合物的合成时,尤其如此。组装一个四级碳原子的一个好方法是使糖的烯丙基乙烯基醚发生 Claisen 重排,如图 3.84 所示。不饱和酯 **3.562** ——一个容易由相应的吡喃酮糖制备的酯是这个反应的一个理想的前体。例如,选择性地还原烯醇酯 **3.562**,得到烯丙基的醇 **3.563**,用 Hg^{2+} 引发的乙烯化得到热敏感的烯丙基乙烯基醚 **3.564**,加热使这个化合物发生 Claisen 重排,过渡态为 **3.565**,重排后得到 C-2 双支链的 **3.566**,产率高[256, 257]。所形成的单一的异构体,有一个碳的键处于直立键位置,

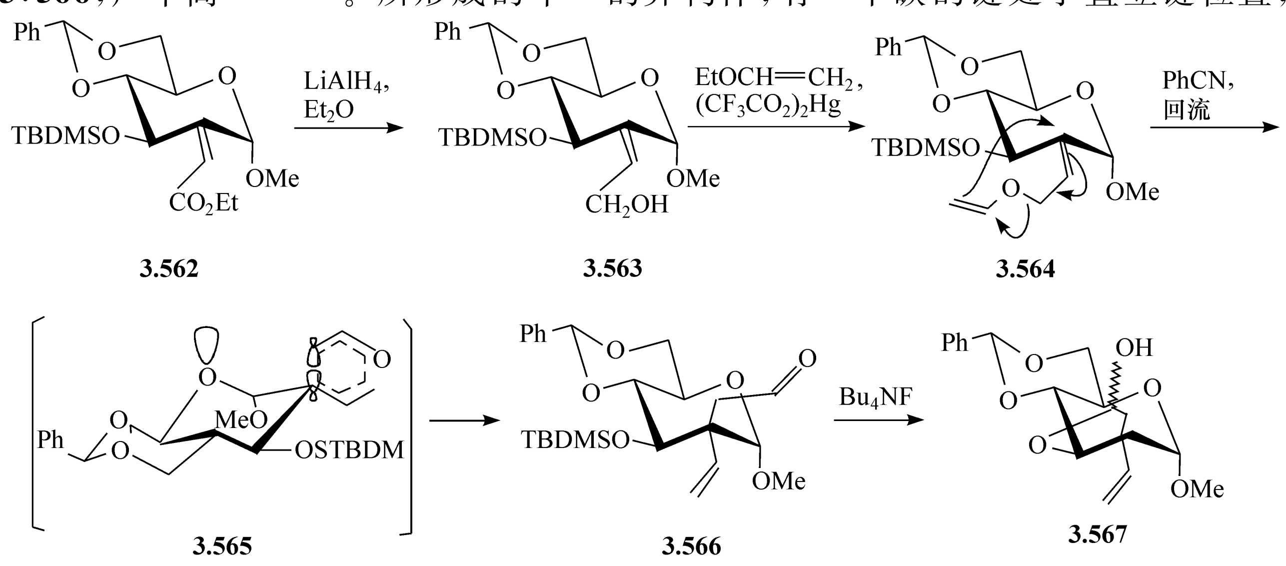


图 3.84　由 Claisen 重排制备双支链的糖

因此醛基的取代物与 C-3 的硅氧基成顺式。这是由于在脱掉硅基后,容易形成邻位羟基内醚(实际上是个半缩醛)**3.567**,如果是反式,就不能形成羟基内醚。

在 C-2 生成的新的键处于直立键的位置,这个立体选择性是由于环上氧原子的直立的孤对电子在过渡态 **3.565** 中跨空间的离域作用。一个类似的效应能应用于在 C-4 的重排[258],但不是在 C-3,因为前者有个直立的键。但是 Claisen 重排在 C-3 的平伏键上也能发生,就像在糖中发生的这类重排一样,而此时由环上氧的立体电子效应的协助却不复存在[259]。

3.9 二羰基的化合物

单糖的第二个羰基能够通过氧化二级羟基而得到,由醛糖产生醛酮糖 **3.568** 或由酮糖产生二酮糖**3.569**。另外,如果一个醛糖中的一级羟基被氧化为醛基,就得到一个二醛糖 **3.570**,如果氧化到了羧酸的阶段,就生成糖醛酸。糖酸的酮糖衍生物,将在 3.9.2 节中讨论。

3.568 **3.569** **3.570**

3.9.1 二醛糖、醛酮糖和二酮糖衍生物

只有少数的二醛糖、醛酮糖和二酮糖衍生物在自然界中存在,它们存在于抗生素和糖苷中,具有不同的己糖吡喃糖苷的形式,羰基在 C-2、C-3 或 C-4[260~263]。例如,由 *Datisca glomerata* 分离出来的产物是个糖苷,含有一个 2-*O*-乙酰基-6-脱氧-α-L-核-己糖-3-酮的单元[264],在很偶然的情况下,发现了三羰基的糖,抗生素斯派克替诺霉素(spectinomycin,**3.571**)就是基于一个三羰基的糖—醛二酮糖:4,6-二脱氧-D-甘油-己糖-2,3-二酮[265]。

3.571

3.9.1.1　合成

有两个直接的方法能制备二醛糖、醛酮糖和二酮糖。一种方法是把单糖的无关的羟基都加以保护，只留下待氧化的羟基不保护，而另一种方法是用少保护的单糖或糖苷，用能够选择性氧化的试剂。除此之外，还有一些其他方法也能用。

(1) 单羟基化合物中羟基的氧化

要把部分保护的单糖高产率的转化为二羰基的化合物，需要能在温和的、中性的条件下，能把醇氧化为羰基的试剂，这些试剂自 20 世纪 60 年代以后已经不是问题[266～268]。氧化试剂如二甲基氧化硫(DMSO)、四氧化钌、Cr^{6+} 试剂等，具有很好的氧化性。有时还用这些试剂与吡啶络合。应用这些试剂，能很好地氧化一级醇为醛、二级醇为酮，当然，在氧化时其他的羟基应予以保护。

1) 用二甲基氧化硫的氧化。二甲基氧化硫(DMSO)单独用时，并不能把醇氧化为羰基，但在一个亲电的活化剂如乙酸酐、三氟甲磺酸酐(TFAA)、草酰氯、氯气、五氧化二磷或双环己基碳二亚氨(DCC)的存在下，能使氧化反应顺利地进行[269]。乙酸酐/二甲基氧化硫的氧化可能是经过了活性中间体 **3.572**，如图 3.85

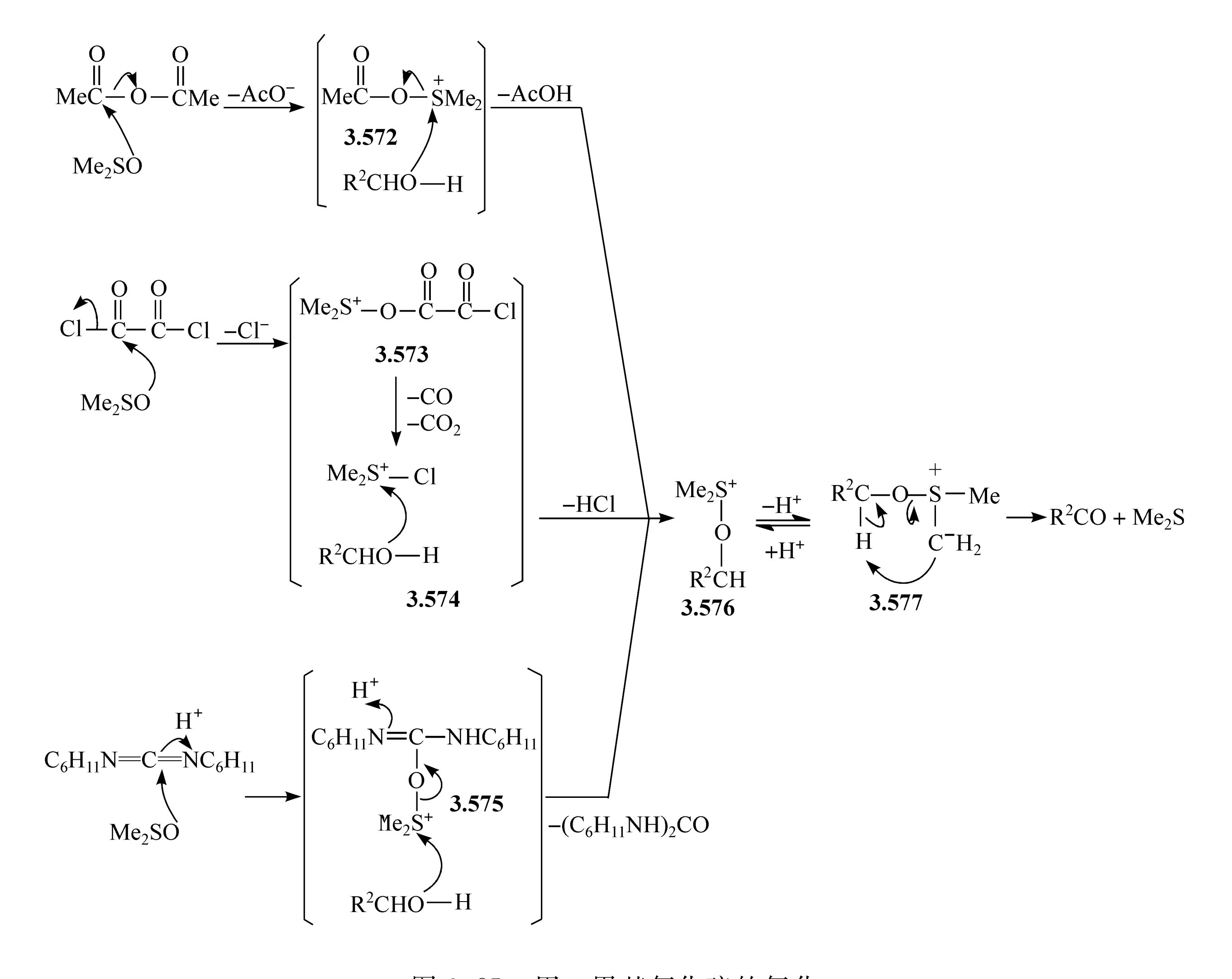


图 3.85　用二甲基氧化硫的氧化

所示。三氟甲磺酸酐也形成一个类似的三氟中间体。草酰氯活化二甲基氧化硫的机制可能也是类似的。首先生成中间体 **3.573**,然后它脱掉 CO 和 CO_2 降解,得到氧化剂二甲基硫的氯离子 **3.574**。二甲基氧化硫/氯气产生同样的中间体。用双环己基碳二亚氨与作为 H 来源的三氟乙酸吡啶盐时,反应可能是靠 **3.575** 作氧化剂,如图 3.85 所示。烷氧基二甲基硫的盐 **3.576** 在所有这些反应中均产生。最后由被氧化的碳上摘除 H,可能是经由分子内的反应,经由叶立德 **3.577**。

很多保护基都不受这些氧化试剂的影响,如乙酰胺基、叠氮基、磺酰基、环状的缩醛、苯硼酸酯以及叔丁基二甲基硅醚等。如果用乙酰基的衍生物,在新形成的羰基处,有 β-消除的倾向,能得到烯酮作为分离的产物[270]。

与二甲基氧化硫有关与试剂最特殊的优点是它们对一级醇氧化为醛的能力,而不继续将其氧化为酸。例如,1,2∶3,4-二-*O*-异丙叉基-α-D-半乳吡喃糖(**3.578**),能转化为半乳糖的二醛糖的衍生物 **3.579**,产率较高。所用的氧化试剂为二甲基氧化硫/双环己基碳二亚氨[229]或二甲基氧化硫/草酰氯等[269]。

DMSO/DCC或
DMSO/ClCOCOCl或
$CrO_3·2Py, CH_2Cl_2, Ac_2O$或
$PDC, Ac_2O, DMF, CH_2Cl_2$

3.578　　　　**3.579**

在用二甲基氧化硫/乙酸酐时,有时得不到二醛糖的衍生物,而只是发生酰化和其他反应,得到一些二-*O*-异丙叉基半乳糖的 6-乙酸酯及二-*O*-异丙叉基-半乳糖的 6-*O*-(硫代甲基)-甲基醚 **3.580**。**3.580** 是由次甲基硫的阳离子与 6-OH 反应得到的,如图 3.86 所示[266]。用二甲基氧化硫/草酰氯或二甲基氧化硫/三氟甲磺酸酐的优点是在−65℃能快速反应,在这个低温下,一些竞争的副反应就被抑制了。

$Me_2S^+—O—C(=O)—Me$ ⇌ (−AcOH / +AcOH) $MeS^+=CH_2$ (+ R^2CHOH) → (−H^+) $MeSCH_2OCHR^2$

OCH_2SMe

3.580

图 3.86　用二甲基氧化硫氧化的副反应

在 4,6-*O*-苄叉基-2-*O*-对甲苯磺酰基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷(**3.581**)中的不

保护的二级平伏键的羟基能被二甲基氧化硫/三氟甲磺酸酐[269]、二甲基氧化硫/双环己基碳二亚氨[271]或二甲基氧化硫/五氧化二磷[272]有效地氧化，得到 4,6-*O*-苄叉基-2-*O*-对甲苯磺酰基-α-D-核-己糖-3-酮（**3.582**），如果用乙酸酐来活化二甲基氧化硫，产率低[273]。

DMSO/DCC或
DMSO/TFAA或
DMSO/P_2O_5或
DMSO/Ac_2O或
CrO_3·2Py,CH_2Cl_2,Ac_2O或
PDC,CH_2Cl_2,Ac_2O,DMF

3.581　**3.582**

在进行这些氧化反应时，在新形成的羰基的邻位的碳原子上，能够发生叉向异构化。例如，由 3-苯甲酰胺基-4,6-*O*-苄叉基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷（**3.583**）或它的阿卓糖异构体 **3.585**，在氧化后，能转化为同一个醛酮糖衍生物 **3.584**，所用的试剂为二甲基氧化硫/双环己基碳二亚氨[266]。

DMSO/DCC　DMSO/DCC

3.583　**3.584**　**3.585**

呋喃糖上的羟基同样能用这些试剂氧化，如二-*O*-异丙叉基-葡萄呋喃糖，能转化为 1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-α-D-核-己呋喃糖-3-酮（**3.586**）[266,272,274]，所用的试剂为二甲基氧化硫/双环己基碳二亚氨、二甲基氧化硫/三氟甲磺酸酐、二甲基氧化硫/五氧化二磷、二甲基氧化硫/乙酸酐、四氧化钌/高碘酸等。

DMSO/DCC或
DMSO/TFAA或
DMSO/P_2O_5或
DMSO/Ac_2O或
RuO_4,KIO_4,H_2O,CH_2Cl_2或
CrO_3·2Py,CH_2Cl_2,Ac_2O或
PDC,CH_2Cl_2,Ac_2O,DMF

3.586

2）用四氧化钌的氧化。四氧化钌（RuO_4）是个很强的氧化剂，可以很方便地由水合的二氧化钌与高碘酸钠反应来制备[275]。四氧化钌的氧化能力在低浓度或惰性溶剂如四氯化碳中会比较温和，当这样使用时，它能快速地氧化糖的二级羟基，如图 3.87 所示，部分保护的 L-鼠李糖苷 **3.587**，在它的直接氧化下，得到吡喃糖苷的-4-酮糖 **3.588**，也能用另外的方法，如用四丙基铵钌酸（n-Pr_4NRuO_4，

TPAP)和 4-甲基吗啉的-*N*-氧化物(4-methylmorpholine *N*-oxide, MNO)能氧化 **3.589**,得到 **3.590**,而用氯吡啶铬酸盐($C_5H_5NH^+ ClCrO_3^-$, pyridinium chlorochromate, PCC)能氧化 **3.591**,得到 **3.592**[276]。

3.587 $\xrightarrow{RuO_4, CCl_4}$ **3.588**

3.589 $\xrightarrow{TPAP, MNO, CH_2Cl_2}$ **3.590**

3.591 $\xrightarrow{PCC, CH_2Cl_2}$ **3.592**

图 3.87　鼠李糖二级羟基的氧化

一个高效的、但又不是很激烈的钌氧化剂能够由七价的金属钌得到[277]。四丙基铵四氧化钌(n-Pr_4NRuO_4,TPAP)就是这样的催化剂,它可以用于各种一级醇和二级醇的氧化来制备相应的醛和酮。氧化反应在室温下进行,将醇溶解于二氯甲烷或乙腈中,在催化量的四丙基铵四氧化钌及共氧化剂 4-甲基吗啉-*N*-氧化物(MNO)的存在下进行。这样一个温和的条件,对大多数部分保护的糖的衍生物都是非常适合的。例如,部分保护的鼠李糖苷 **3.589** 用这个试剂处理时得到吡喃糖苷-4-酮糖 **3.590**。单独用四氧化钌氧化,产率就不如用这个试剂的产率高。

四氧化钌能够氧化六元环的直立键和平伏键的羟基,平伏键的更容易氧化,不发生相邻碳原子的异构化。两个五元环融合在一起的双环体系的向外和向内的羟基,均能被这个试剂氧化。例如,由 1,4∶3,6-二-缩水-D-葡萄糖醇,被氧化后能得到二羰基的化合物 **3.593**[278]。四氧化钌在这些反应中能够重新生成,因此能够回收和再使用。另外,这个循环过程可以多次重复,只用很少量的四氧化钌,以及

消耗一些高碘酸钠[279]。虽然用这个方法来氧化 **3.587** 时，结果尚不如人意，但是它能有效地氧化 1,2∶5,6-二-异丙叉基-α-D-葡萄呋喃糖，得到 3-酮糖的衍生物 **3.586**，产率高。当用过量的四氧化钌时，类似 Baeyer-Villinger 反应的氧化发生，得到内酯 **3.594**[275]。**3.595** 为 1,4∶3,6-二-缩水-D-葡萄糖醇部分氧化的产物（见图 3.88）。

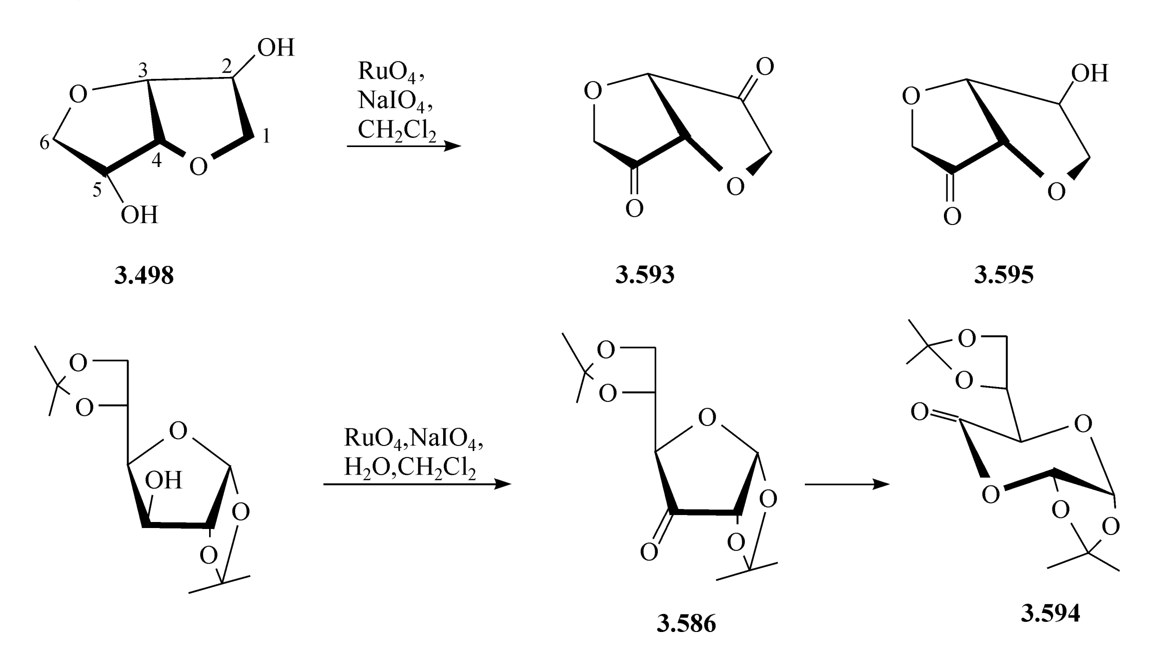


图 3.88　用四氧化钌的氧化反应

3）用 Cr^{6+} 化合物的氧化。CrO_3 以及它与吡啶的络合物，在氧化具有酸敏感的保护基的一级醇和二级醇时，有很好的应用。第一个成功的、能一般应用的制备醛酮糖的方法就是用 CrO_3 在吡啶中的溶液作为氧化剂。但是，用这个方法的产率往往是适中的，且使产品不含过量的氧化剂有些困难。例如，2,3-*O*-异丙叉基-α-L-鼠李吡喃糖甲基苷 **3.587**，用这个试剂氧化时，给出氧化的产物 **3.588**，产率仅 38%[280]。在这些反应中，氧化剂是络合物 $CrO_3 \cdot 2C_5H_5N$，这个络合物能在二氯甲烷中更好地分离制备，并在二氯甲烷中使用[281, 282]。在乙酸酐存在下，这个反应能特别有效地氧化一级醇及二级醇。一般认为，首先形成铬酸与醇结合的中间体 **3.596**，乙酸酐的作用，是由乙酰化中间体 **3.596**，得到乙酸酯 **3.597**，它更容易分解，因此加速了氧化反应[283]。乙酸酐的作用在制备 **3.586** 时也看得很清楚，即二-*O*-异丙叉基-葡萄糖能转化为相应的呋喃糖-3-酮糖 **3.586**[283]，在不加乙酸酐时就得不到它[284]。

$$R^2CH-O-Cr(O)_2-OH \xrightarrow[-AcOH]{Ac_2O} R^2CH-O-Cr(O)_2-OAc \longrightarrow R^2CO+CrO_2+HOAc$$

3.596　　　　**3.597**

这个氧化反应经改进后，仅仅需要 3 个当量或更少的氧化剂，用的是 $(C_5H_5NH)_2Cr_2O_7$（PDC）[267]以及温和的、酸性的 $C_5H_5NH^+\ ClCrO_3^-$（PCC）[285]。这两个试剂在使用时，加上分子筛更有效。例如，能有效地氧化核苷的衍生物 **3.591** 得到酮核苷 **3.592**[286]。有关酮核苷的综述已出版[287]。糖衍生物的有效氧化，能通过用氧化剂 PDC 及活化剂乙酸酐实现。例如，在加热沸腾的二氯甲烷中，用此试剂进行氧化反应，得到高产率的呋喃糖-3-酮糖 **3.586** 及吡喃糖-3-酮糖 **3.582**[288]。二-*O*-异丙叉基-半乳糖 **3.578** 的一级羟基能够被类似的氧化，高产率的得到醛糖 **3.579**，由于存在 DMF，过度氧化到酸的反应被抑制了[288]。

（2）在衍生化后羟基的氧化

某些 α-二醇的衍生物能被氧化，给出单酮的化合物，这里要讨论三种这类的反应：丙酮酸的光氧化、*O*-锡化物的溴氧化以及 *O*-苄叉基化合物的丁基锂引发的氧化。

1）糖丙酮酸酯的光重排。一级和二级醇能通过光引发，使它们的丙酮酸酯发生重排，分别转化为醛和酮[45]。进行这些反应时，把全保护的糖的单丙酮酸酯溶于苯溶液中，用中压汞灯的光照射溶液，很多糖的衍生物能用这种方法氧化，但是这个方法对制备全酰化的醛酮糖特别有效，在用其他多种氧化剂时，这些醛酮糖容易发生 β-消除反应。例如，1，3：4，6-四-*O*-乙酰基-α-D-葡萄吡喃糖的 2-丙酮酸酯 **3.598**，其苯溶液经照射给出醛酮糖 **3.599**，反应是经过重排产生的[45]。反应的产物像预期的一样不稳定，容易经历一系列的消除和重排反应，得到 **3.600**（见图 3.89）。

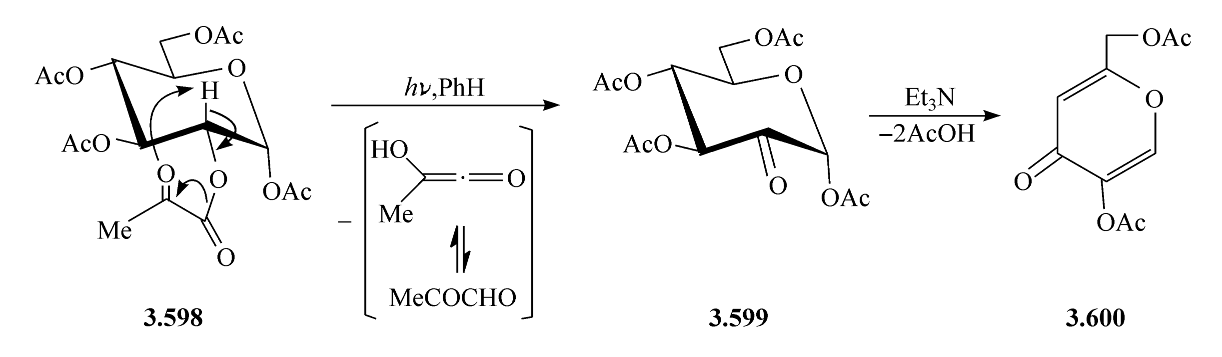


图 3.89　糖丙酮酸酯的光重排

由二级醇得来的二级叠氮化合物的光解，同样也能用于制备这样的酮的衍生物，但这个方法没有得到广泛的应用[289, 290]。

2）*O*-锡化物的溴氧化。二醇的 *O*-锡化物很容易被溴素氧化为羟基酮。这个反应很有用，因为很多带有多个羟基的糖的衍生物能选择性地与二丁基氧化锡反应，得到顺式-α-二醇的二丁基锡化物，它们能够被氧化。当在吡喃糖的顺式-α-二醇生成 *O*-锡化物时，直立键的 C—O 键能选择性地转化为羰基。这个反应的意义能用 2，3-*O*-异丙叉基-β-D-果吡喃糖（**3.601**）的转化来说明，**3.601** 有三个未保护

的羟基，但是在用二丁基氧化锡、溴、接着用水处理时，得到 2，3-*O*-异丙叉基-β-D-苏式-己-2，4-二酮吡喃糖（**3.603**）[291]（见图 3.90）。这个氧化反应的选择性是归结于经过反应的过渡态 **3.602**，其中溴与锡原子要采取一种特殊方式结合，使平伏键的氢原子能更容易的被摘除。

Bu_2SnO,PhH,Br_2,
$MeOCH_2CH_2OMe$
H_2O

3.601　　3.602　　3.603

图 3.90　*O*-锡化物的溴氧化

3）丁基锂引发的 *O*-苄叉基化合物的重排。一些糖的缩醛的衍生物，当用强碱处理时，发生消除重排。例如，2，3-*O*-或 3，4-*O*-苄叉基的吡喃糖，当其他羟基都用稳定的保护基保护起来时，用丁基锂处理能消除苯甲醛，得到脱氧的醛酮糖。由于 *O*-苄叉基化合物很容易制备，因此，这条路线对合成一些特殊的醛酮糖就很有价值，如 2，3∶4，6-二-*O*-苄叉基-α-D-甘露吡喃糖甲基苷（**3.604**），当用正丁基锂在 THF 中处理时，能从这个化合物中选择性地消除 2，3-位的苄叉基，得到 2-脱氧-吡喃糖-3-酮糖 **3.606**，经过了烯醇的中间体 **3.605**[292]。消除反应选择性地发生在 C-3 的直立键的氢，如图 3.91 所示。

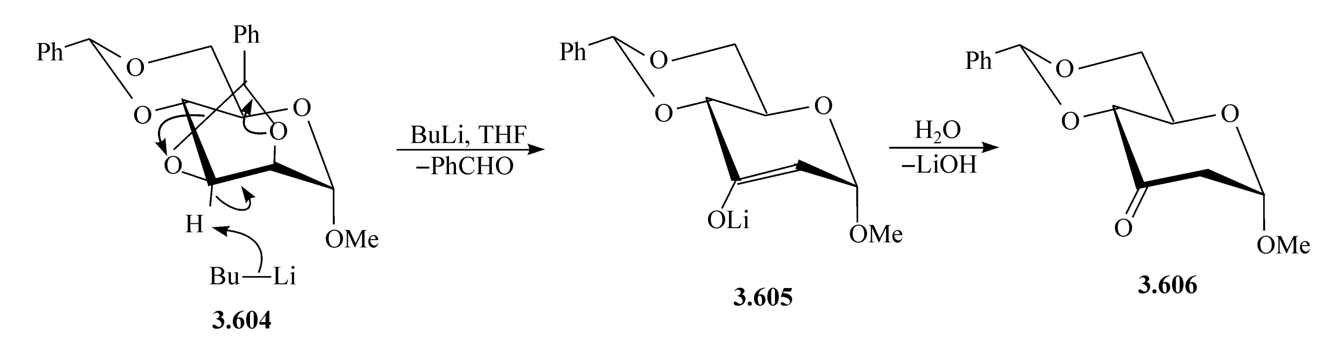


图 3.91　丁基锂引发的 O-苄叉基化合物的重排

（3）多羟基化合物中特殊羟基的氧化

1）用铂和氧选择性的氧化。在氧气和非常细的铂粉催化下，醇能发生脱氢反应，这个反应在很多糖的衍生物上也能发生[293，294]。由于醛糖在这个条件下，很容易被氧化为糖酸，所以，在进行二级羟基的氧化以前要对端基进行保护。

在吡喃糖中直立键的二级羟基通常更容易被氧化，如 6-脱氧 β-D-阿罗吡喃糖甲基苷（**3.607**）转化为 3-酮糖衍生物 **3.608**[295]。氧化有选择性的原因，可能是平伏键的 C—H 键更容易被接近，以进行断裂。1，4∶3，6-二脱氧-D-葡萄糖醇 **3.498** 也经历选择性的氧化，在这个分子中，仅仅向内的羟基（在反应一侧的氢原子是向

外的)反应,得到 39%羟基酮 **3.595**[231]。

3.607 3.608 3.498 3.595

2)用细菌 *Acetobacter suboxydans* 的氧化。*Acetobacter suboxydans* 是一个细菌,是从陈旧的啤酒中分离出来的,在水的悬浮液中有脱氢酶的活性。它一般氧化含有结构单元 **3.609** 的化合物,得到酮的衍生物。

3.609

当把这个微生物用于醛糖的氧化时,通常得到糖酸和酮糖酸。但是,用糖醇或直链糖如醛糖二硫代缩醛、二烷基缩醛时,得到醛酮糖的衍生物。例如,D-葡萄糖二乙基硫缩醛 **3.610** 的中性水溶液用此方法氧化,得到 5-位选择性氧化的产物 D-木-己-5-酮糖二乙基硫缩醛 **3.611**,它以环状的呋喃环形式 **3.612** 存在[296]。

3.610 3.611 3.612

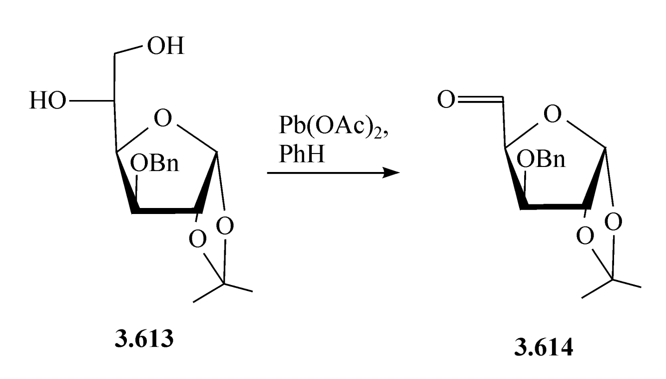
具有适当的立体化学的糖醇能用此方法转化为酮糖。例如,D-阿拉伯糖醇和 D-核糖醇能被这些细菌氧化,分别得到 D-苏式-和 L-赤式-的戊酮糖。氧化 D-葡萄糖醇在工业上制备抗坏血酸时是关键的一步反应。

(4)二羰基化合物的其他合成

还有一些不太直接的反应也能制备二羰基化合物。由醛糖或酮糖形成脎,涉及氧化临近羰基的一个碳原子,醛-2-酮糖能够由脎通过酸催化的交换反应,脱掉苯肼的残基而得到。不饱和的、带有烯醇基的糖的衍生物,在水解时通常给出脱氧的二羰基的化合物。

适当保护的、在侧链上具有邻二羟基的醛糖,在氧化后能得到二醛糖。例如,

3-*O*-苄基-1,2-*O*-异丙叉基-α-D-葡萄呋喃糖(**3.613**),当用四乙酸铅处理时,得到 D-木糖-二醛呋喃糖的衍生物 **3.614**[297]。另外,用高碘酸钠也能给出同样的结果。



3.9.1.2　反应

在全保护的二醛糖、醛酮糖及二酮糖中,与游离羰基相关的化学反应与一般醛、酮中羰基的反应是相似的。多数的反应就是羰基本身的反应,也有邻近羰基的碳原子的反应,以及光化学的反应,关于醛酮糖在化学合成支链糖中的应用的综述已出版[238]。

(1) 在全保护的醛酮糖中的羰基的反应

1) 还原反应。这些化合物中的羰基能用很多种试剂还原,这就提供了制备稀有的糖衍生物的方法。氧化-还原反应通常是高立体选择性的,并引起参加反应的碳原子的构型翻转。例如,当用硼氢化钠还原 4,6-*O*-苄叉基-2-*O*-对甲苯磺酰基-α-D-核-己吡喃糖-3-酮(**3.582**)时,得到高产率的阿罗吡喃糖苷的衍生物 **3.615**[271],H 的进攻只发生在由平伏键的方向,因为直立键方向的进攻受阻于 C-1 的直立键的甲氧基。但是,当直立键的进攻没有阻碍时,如还原 4,6-*O*-苄叉基-2-*O*-苯甲酰基-β-D-核-己吡喃糖-3-酮(**3.616**)时,还原反应给出一个阿罗糖构型产物 **3.617** 和葡萄糖构型产物 **3.618** 的混合物,比例为 1.0∶1.1[298],而还原 1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-α-D-核-己呋喃糖-3-酮(**3.586**),高产率地得到了 1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-α-D-阿罗糖(**3.374**)[299]。这个高选择性归结于 H 的进攻,只发生在由两个五元环形成的双环体系的位阻小的向外的方向(见图 3.92)。类似的在亲核取代中的位阻效应,已在 3.1.2 节中讨论过了。

2) Grignard 试剂的加成。很多种 Grignard 试剂已经被用于与糖的羰基的加成反应中,这已成为获取脱氢支链糖的一种方法。例如,甲基镁碘代物与 4,6-*O*-苄叉基-2-脱氧-α-D-赤式-己吡喃糖-3-酮-甲基苷(**3.619**)的羰基反应,高立体选择性地得到了支链糖的衍生物 **3.620** (见图 3.93),由此可以制备出支链的 D-霉糖[300]。

3) Reformatsky 加成反应。最近发现了新的活化锌的方法,使这类用锌的典

3.582 —$NaBH_4$→ 3.615

3.616 —$NaBH_4$→ 3.617 (47%) + 3.618 (53%)

3.586 —$NaBH_4$→ 3.374

图 3.92　糖羰基的还原

3.620 ←MeMgI, $(MeOCH_2)_2$— 3.619 —Zn/Ag/石墨, $BrCH_2COOEt$, THF→ 3.621

图 3.93　Grignard 试剂与糖羰基的加成及 Reformatsky 加成反应

型反应又获得了新生，这样就有了通过锌中间物的、使糖引入功能性支链的有效的方法，即用 α-卤代酯加成到醛酮糖的衍生物上。例如，在活化锌试剂（由钾石墨、氯化锌以及一些乙酸银活化剂得到）的存在下，**3.619** 与溴代乙酸乙酯反应，得到 2-脱氧-3-*C*-(乙氧基羰基)甲基-α-D-核-己吡喃糖甲基苷（**3.621**），反应也是高立体选择性的，如图 3.93 所示[301]。

4）其他的碳亲核试剂的加成。除了以上提到的有机镁和有机锌的试剂外，也研究了有机锂化合物与醛酮化合物的反应，以制备脱氢的支链糖衍生物[238]。在已经被研究的试剂中，烷基锂、1-甲氧基乙烯基锂、1，1-二甲氧基-2-锂-2-丙烯以及

2-锂-2-甲基-1,3-二硫代物是最近在合成支链糖中应用的试剂。硝基甲烷、乙腈以及氢氰酸在碱性介质中同样能用于醛酮糖衍生物的加成[238]，由 3-*O*-苄基-D-果糖 **3.536** 与氢氰酸反应形成的氰醇，可以用于 D-芹菜糖的合成(见图 3.80)。

5)硫叶立德的加成反应。$Me_2S^+OCH_2^-$ 与 3-酮糖的衍生物 **3.619** 的羰基反应，如图 3.94 所示，得到螺环状的环氧化合物 **3.623**，再与氢化锂铝反应，得到支链糖的衍生物 **3.620**，这表明叶立德的碳的阴离子，就像 Grignard 试剂一样，能从平伏键的方向攻击酮糖的羰基，得到中间体 **3.622**[302]。

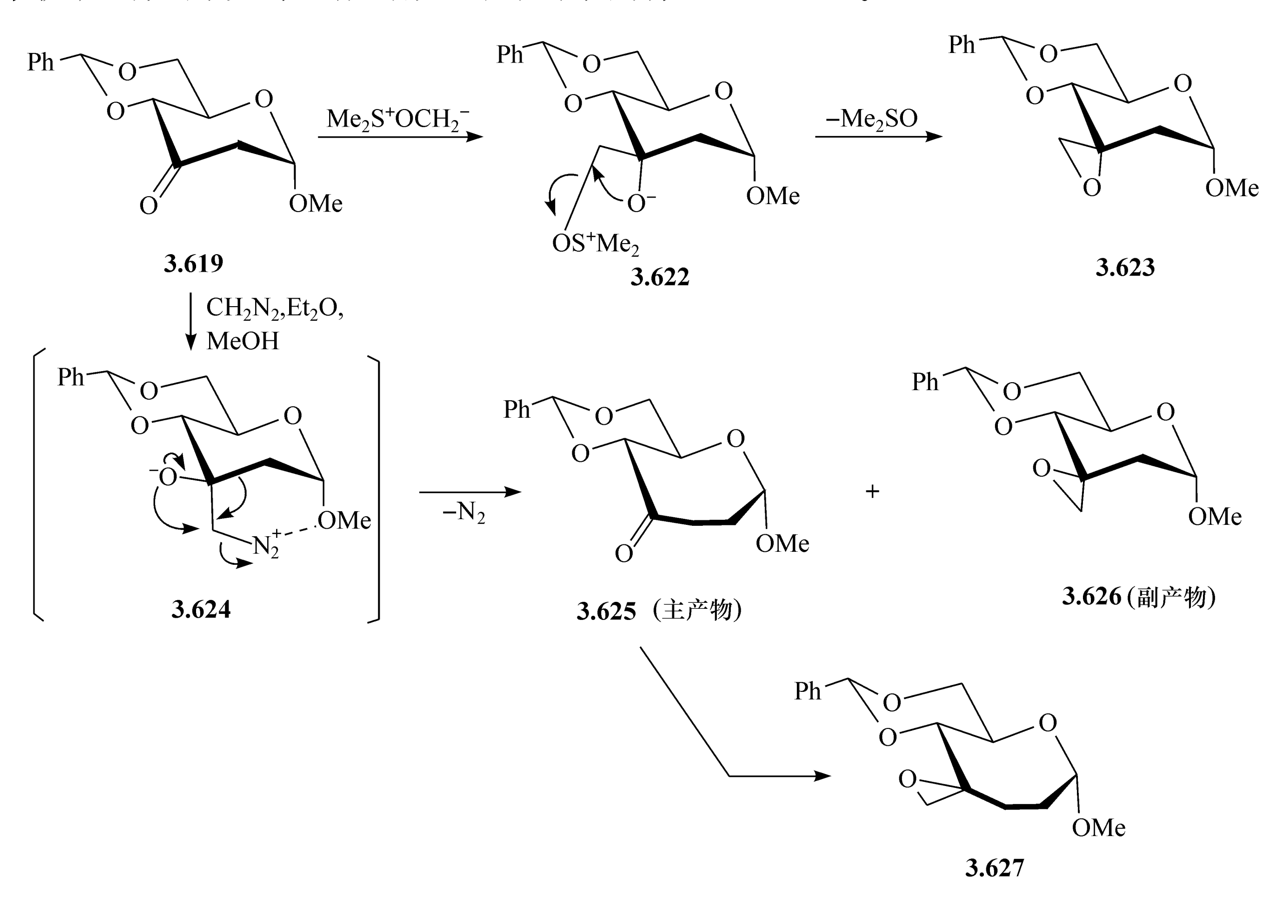


图 3.94　重氮甲烷与糖羰基的加成

6)重氮甲烷的加成。重氮甲烷能够以两种方式与酮反应，就像与环己酮的反应一样，得到一个环庚酮和次甲基环己烷螺环化合物的混合物，两者的比例为4∶1。3-酮糖的行为类似，也给出两个化合物 **3.625** 和 **3.626**，前者是由相应的环扩张的酮得到的[303]，中间物 **3.624** 是由重氮甲烷攻击羰基得到的，它是两个终产物的前体，因为它能通过氧原子的参与，失去氮原子得到环氧化合物 **3.626** 或者通过环上 C-2 的参与得到一个酮 **3.625**，再继续与重氮甲烷反应，得到第二个螺环的环氧化合物 **3.627**。

重氮甲烷与吡喃糖-3-酮糖 **3.619** 加成反应的立体化学与硫叶立德和甲基 Grignard 试剂的反应不同，后者接近酮是由位阻小的平伏键的方向，而重氮甲烷是直立键的攻击，这可能是受控于重氮甲基阳离子与非糖体氧原子之间的静电的相

互吸引，如 **3.624** 所示。接着还原环氧化合物 **3.626** 就得到了支链糖的衍生物，它是化合物 **3.620** 的 C-3 叉向异构体。

7）磷叶立德的加成反应。糖的羰基的化合物与磷叶立德能发生 Wittig 及类似的缩合反应，得到环外双键的糖的衍生物，它们能转化为支链糖。原则上，两个位置的异构体能够生成，如前面所讲的呋喃糖-3-酮糖（**3.556**）的缩合。但是，也有一些例子只生成一个异构体，例如，4,6-*O*-苄叉基-3-*O*-叔丁基二甲基硅-α-D-阿拉伯-己吡喃糖-2-酮的甲基苷（**3.628**），当用磷叶立德 $Ph_3P{=}CHCO_2Et$ 在回流的乙腈中处理时，得到 85％产率的不饱和的酯，只得到顺式的异构体 **3.562**，这个试剂与另外一些吡喃糖-3-及-4-酮糖反应，也是只生成一个异构体，但是对这个反应的立体专一性的原因尚不明了[304]。

8）羟基化合物的加成。3,4-*O*-异丙叉基吡喃糖-2-酮的衍生物能分别形成半缩醛和同碳二醇的溶剂加合物，在中性的醇溶液或水溶液中，能很容易地确立平衡。将溶剂蒸发，能使平衡移动，恢复到原来的酮糖衍生物[305]。相应的 3-酮糖或 4-酮糖衍生物没有这个特性。2-酮糖的这种加成反应是具有电负性取代基的酮的典型的加成反应，而 2-酮糖的 C-2 由于靠近带有电负性取代基的 C-1，有缺电子的性质，更容易进行加成。吸电子的基团如乙酰基，能与 C-2 的同碳二醇形成稳定的乙酸酯，能够被分离[306]。

另外，呋喃糖的酮糖应该不太容易水合，因为在与羰基加成时产生张力，这与六元环的类似物不同。但令人奇怪的是，1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-α-D-核-己糖呋喃糖-3-酮（**3.586**）能生成稳定的结晶水合物。这个化合物的脱水不是自发的，而

是需要在苯中加热恒沸来移除水或用分子筛移除水。在同碳的二醇的结构中容易生成氢键,可能是其稳定的原因[307]。一些由丁糖和戊糖得到的 1,2-*O*-异丙叉基呋喃糖-3-酮糖,同样也能形成结晶的水合物[241]。

3.586

9）与氨衍生物的缩合。羰基化合物与氨衍生物反应,生成肟、腙等。例如,糖肟 **3.217**、**3.220** 和 **3.222** 能由相应的吡喃酮糖衍生物容易的制备,这些肟能用于制备氨基糖。

（2）在其他基团都被保护的糖中邻近羰基的碳原子的反应

在邻近羰基的碳原子上有氢原子时,在碱的存在下,很容易失掉这个氢,得到烯醇的阴离子,它能作为亲核试剂与亲电的试剂反应。到底是碳的还是氧的亲核试剂与亲电试剂如烷基卤发生取代反应,比较难定,因为有很多反应变化能涉及其中,但是,一般来说,用亲电试剂容易通过 S_N1 反应形成 O—C 键,而用容易进行 S_N2 反应的试剂,则形成 C—C 键[308]。

全保护的糖的行为类似,由于它们有多氧的结构,可以预期的是,它们对碱催化的脱氢是敏感的。例如,4,6-*O*-苄叉基-2-脱氧-α-D-赤式-己吡喃糖-3-酮的甲基苷(**3.619**),C-2 的直立键经历氘的交换,经由烯醇 **3.629**,得到 **3.630**,这比 4-叔丁基环己酮经历类似的交换快 1000 倍,如图 3.95 所示[309]。这个反应与一般的原则是一致的,即在动力学控制的步骤中,亲电的试剂,在此时是 D^+,由垂直于烯醇平面的方向与碳反应得到亲电试剂位于直立键的六元环的产物[310]。

用氯甲基甲醚烷基化这个烯醇 **3.629**,得到高产率的烯醇醚 **3.631**[311],而溴代甲烷在类似的条件下,却在碳原子处反应,给出 2-脱氧-2-*C*-甲基的支链糖 **3.632**[312]。在这些反应中呈现出来的区选性与所用的两个卤代物的活性一致。初看起来,支链的核糖构型的糖 **3.632**,因带有平伏键 C-2 甲基,似乎与由垂直于烯醇平面的方向攻击的法则相背离,但是这个异构体,可能是来自于首先得到的直立键的阿拉伯糖构型的异构体 **3.633** 的叉向异构化,而 **3.633** 已经能用氧化 4,6-*O*-苄叉基-2-脱氧-2-*C*-甲基-α-D-阿卓吡喃糖甲基苷的 3-位羟基独立的制备[291],并且发现 **3.633** 能很快的、高产率的异构化为 **3.632**[313]。这个类型的异构化对大多数的 α-单取代的酮是可能的,因为 α-氢对碱是敏感的,但是当在直立键再发生烷基化时,这样的氢原子就不存在了。例如,用苄基溴或溴代乙酸乙酯,在图中

所示的条件下，处理 **3.632**，分别得到支链的糖 **3.634** 或 **3.635**，其中加上的烷基处于直立键的位置[312]，此时就不会再发生异构化。

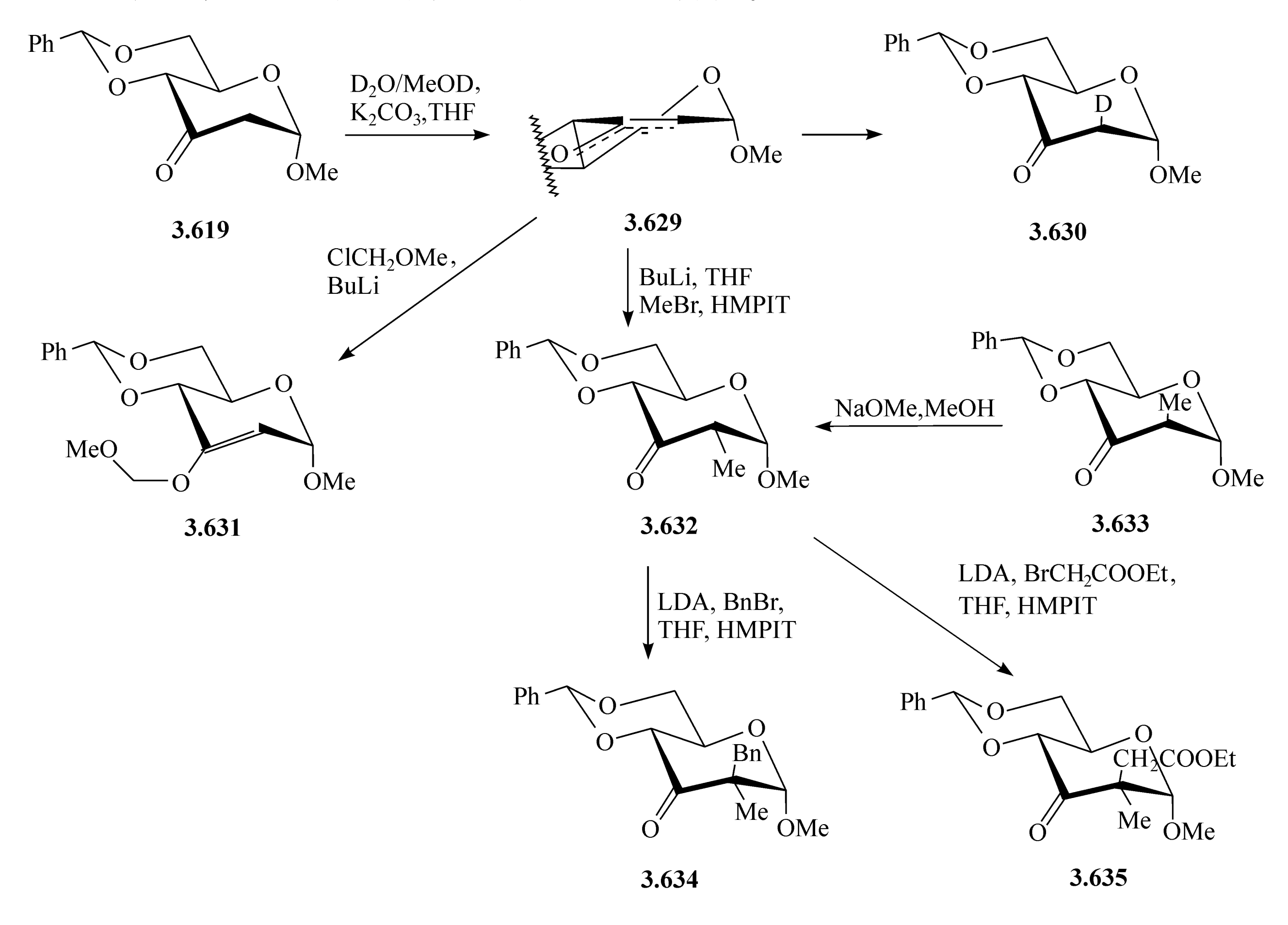


图 3.95　邻近羰基的碳原子的反应

与上述的反应类似，2-*O*-苯甲酰基-4，6-*O*-苄叉基-α-D-核-己吡喃糖-3-酮的甲基苷（**3.636**），当用碘代甲烷在含有叔丁醇钾的 DMF 中处理时，在 C-2 以 64％的产率进行了直立键的甲基化，得到 **3.637**[314]。

Ph O O O O BzO OMe　MeI, *t*BuOK, DMF　Me

3.636　**3.637**

醛酮糖衍生物的异构化在很多情况下是得到稀有的糖的衍生物的一种方法。例如，6-脱氧-2，3-*O*-异丙叉基-α-L-来苏-己吡喃糖甲基苷-4-酮（**3.638**），当在吡啶水溶液中加热回流时，它经由其烯醇的中间体 **3.639**，与它的叉向异构体 **3.640** 达到平衡，最后的产物是混合物，含有稳定的 **3.638** 和它的异构体 **3.640**，比例为 4∶1[315]。同样地，**3.633** 能转化为 **3.632**。

在乙酰化时，核-己呋喃糖-3-酮衍生物 **3.586** 的烯醇式能被捕获，得到烯醇乙酸酯 **3.641**，用硼氢化钠或催化氢化还原，就提供了制备稀有的古洛糖的一个方法[316]。

醛酮糖的衍生物通常是烷氧基和酰氧基的取代物，当它们处在羰基的 β-位时，可以作为离去基团，因此，这样结构的化合物在酸或碱的催化下能发生消除反应，得到烯醇。如果离去基团处于端基碳则更容易发生这类反应，如由 **3.619** 得到 **3.642**[266,270]，另外的例子见图 3.89。

(3) 醛酮糖的光化学反应

醛酮糖的酮在溶液中经历一系列的光反应[45]。羰基的 γ-位的氢原子，在用紫外光照射时，发生 Norrish 的 II 型重排反应[317]。例如，4，6-*O*-苄叉基-2-*O*-甲基-α-D-核-己吡喃糖甲基苷-3-酮(**3.643**)，它经历一个氢的转移，由 C-2 甲氧基转移到光激活的羰基的氧原子上，因此得到 1，4-二游离基 **3.644**(见图 3.96)，这个中间体的环化给出羟基四元环的衍生物 **3.645**，而它的降解得到甲醛和烯醇 **3.646**，**3.646** 的酮基化产生 **3.619**，或消除甲醇得到 **3.642**[317]。

在这种类型的反应中，产物的分布对邻近羰基的取代基的立体化学依赖性很强，如核糖构型的化合物 **3.643**，给出高产率的四元环的醇 **3.645**，只给出很少量的

2-脱氧-3-酮糖的衍生物 **3.619** 及烯糖 **3.642**,而它的阿拉伯糖构型的异构体,经由二游离基的中间体 **3.647**,产生高产率的 **3.619** 及 **3.642**,得不到羟基四元环的衍生物[317]。得到这些产物是由于二游离基的中间体 **3.647**,由立体电子效应看更倾向于降解,而不容易环化。这与二游离基 **3.644** 的情况不同。

图 3.96　醛酮糖的光化学反应

光激活的吡喃糖-2-和-4-酮糖衍生物,由于有四氢吡喃-3-酮的结构,能经历重排得到烷基酰基的二游离基。这些中间体能经历很多反应,最重要的是脱羰基得到一个新的二游离基或重排为环状的卡宾。2,3-*O*-异丙叉基-α-L-来苏己吡喃糖甲基苷-4-酮(**3.648**),在苯、正戊烷、乙腈、叔丁醇甚至甲醇中的溶液,经紫外光的照射,经历 α-裂解,得到二游离基 **3.650**,脱羰基后得到一个新的游离基,接着关环得到呋喃糖苷 **3.651** 和 **3.652**,如图 3.97 所示[318, 319]。不稳定的、有张力的异构体酮 **3.649**,在光解的初始阶段同样也能生成(20%)二游离基 **3.650**,这就证实了初始的 α-裂解发生在 C-3—C-4 键上[320]。

1,2∶4,5-二-*O*-异丙叉基-β-D-赤式⁻己-2,3-二酮-2,6-吡喃糖 **3.653** 在结构上与 2-羰基吡喃糖相联系,用类似的方式同样给出一个与 **3.650** 相关的二游离基,但是这个游离基通过分子内的氢转移产生烯 **3.655**,此外还有二-*O*-异丙叉基-D-赤式-戊酮糖 **3.654** 的 α-和 β-异构体[321],由 **3.654** 通过蒸馏和脱保护能得到 D-赤

式-戊酮糖(D-核酮糖)。由于酮 **3.653** 能由 D-果糖方便的制备,这个反应提供了一条糖链缩短的实用方法[321]。

图 3.97　醛酮糖的光解

大多数的 2-羰基吡喃糖经历这类光化学反应,但是如果非糖体是叔丁醇,则经历不同的光化学反应,在反应中发生脱羰基,产物为烯而不是呋喃糖苷[322]。

酮 **3.656** 的溶液在室温下暴露于紫外线时,同样能脱羰基,但是在−70℃的乙醚/乙醇混合溶液中,二游离基中间体 **3.657** 重排为卡宾 **3.658**,它被乙醇捕获得到高产率的 **3.659**[323](见图 3.98),相应的环扩张反应也能在 3-羰基呋喃糖衍生物上发生[324]。

3-羰基吡喃糖的光反应,已经通过一系列的 α-D-核己-3-酮糖的 1,2∶4,6-二缩醛的衍生物进行了研究,发现这个反应不同于 2-羰基吡喃糖和 4-羰基吡喃糖的反应。脱羰基的反应在任何溶剂中都不发生,取而代之的是在极性大的乙腈中,发生

一个宝贵的重排，得到相应的甘露-1，5-内酯的 2，3∶4，6-二缩醛的衍生物，产率达到 50％[325]。这个结果可以用初始的 C-2—C-3 键的裂解来解释。另外，在甲醇中，3-*C*-羟基甲基-α-D-葡萄糖和-α-D-阿罗吡喃糖的支链糖的类似物能各以 20％的产率得到，此外还得到内酯的衍生物[326]。

图 3.98 光化学的环扩张反应

（4）不保护的醛酮糖的反应

醛吡喃酮糖是这类化合物中研究得最多的，其性质与全保护的类似物紧密联系。因为互变异构导致生成不同的吡喃二酮糖的烯二醇，异构化很容易进行。但是异构化看来不是自动发生的，在低 pH 时纸层析试验显示，这些化合物是均一的，而不是异构化的混合物。用硼氢化钠还原只得到羰基直接还原的产物[268]。

碱的作用是使醛酮糖发生烯醇化和消除反应，最终导致 C—C 键的裂解以及酸性产物的生成。

3.9.2 醛酮糖的酸（抗坏血酸和唾液酸）

在这类化合物中，最令人熟知的酸是酮基在倒数第二个碳原子的酸，即 2-和 5-己酮糖酸以及 2-和 4-戊酮糖酸。这其中最重要的是 L-抗坏血酸，或叫维生素 C 即 L-赤式-己酮糖酸-1，4-内酯-2，3-烯二醇（**3.662**）[327]。这个化合物的生物化学活性是特殊的，它的三个异构体都没有这些性质。L-抗坏血酸在工业上是由 D-葡

萄糖醇 **3.660** 制备的(见图 3.99)，合成中关键的一步是用细菌 *Acetobacter suboxydans* 高立体专一性的生物化学氧化，得到 *L*-山梨糖(**3.661**)。

3.660　**3.661** (L-山梨糖)　**3.662** L-抗坏血酸

图 3.99　抗坏血酸的制备

抗坏血酸是一个强的还原剂，很容易被空气氧化为脱氢抗坏血酸 **3.663**，为此，需要在工业上果品制备的过程中添加抗氧化的稳定剂，以保证维生素 C 的含量。抗坏血酸的羟基能生成通常的衍生物，但 C-3 的羟基通常有更高的活性，这是由吸电子的 C-1 羰基赋予的酸性造成的。例如，用重氮甲烷能够选择性地甲基化，得到-*O*-甲基醚 **3.664** [328]，如果用乙烯酮，能够选择性地乙酰化[329]。

3.663　**3.662**　**3.664**

这类化合物中，另外值得注意的是两个 3-脱氧的 2-酮糖酸。其中一个是 3-脱氧-D-甘露糖-2-八酮糖酸，它是在细菌多糖中发现的[330]，并且已经用不同的方法合成[331]，而另外一个是 5-乙酰胺基-3，5-二脱氧-D-甘油-D-半乳糖-2-壬酮糖酸(唾液酸)，它存在于很多动物及细菌的多糖中[332]，通常是由天然的来源得到，因为至今也没有一个能大量制备的、实用的合成方法[333]。但是，现在已经发现了化学和酶学结合的方法，能够解决一些问题[334]，就像不保护的糖能用锡和铟的化合物直

接进行烯丙基化一样[335]。例如,用 α-(溴代甲基)丙烯酸乙酯在酸性条件及铟存在下与 *N*-乙酰基-D-甘露氨基糖 **3.665** 反应,得到链延长的化合物 **3.666**,反应是在制备规模进行的,如图 3.100 所示[336]。在反应中,有机铟试剂的加成是立体选择性的,主要的产品是 **3.666**,与 Cram 的螯合模型的产物一致,如 **3.665** 中所画的。将异构化的烯醇的混合物臭氧化,接着进行臭氧化物分解及全乙酰化,得到全保护的唾液酸 **3.667**。

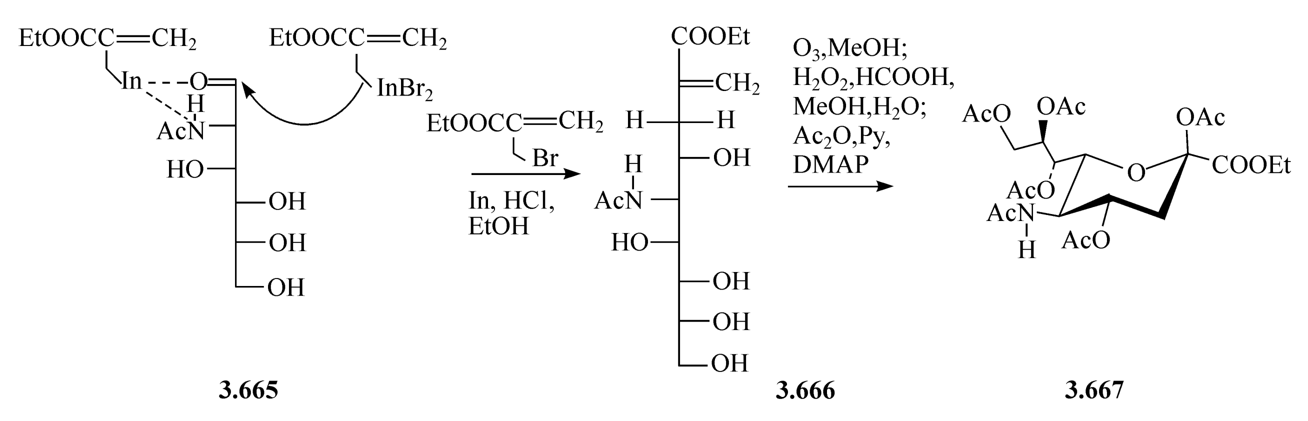


图 3.100 全保护唾液酸的合成

3.9.3 糖醛酸

糖醛酸是单糖的衍生物,它含有醛基和链末端的羧基,在自然界,它们存在于很多重要的多糖中,通常以吡喃糖的形式存在。葡萄糖醛酸是第一个被发现的糖醛酸,是由尿中分离到的,它在其中以糖苷和糖酯的形式存在。身体中的有毒物质通常是被葡萄糖醛酸糖基化的,然后排泄出去,这个糖基化是由葡萄糖醛酸转移酶催化的。

糖醛酸经常能在水溶液中以它的内酯形式结晶,内酯环的大小取决于不对称中心的相对构型。当 6-3 内酯形成时,糖环的大小同样是由构型决定的。例如,葡萄糖醛酸通常以它的 6-3 呋喃内酯 **3.671** 分离到,甘露糖醛酸也如此,但是半乳糖醛酸给出 6-3 吡喃内酯 **3.668**,因为呋喃环的内酯将产生张力大的反式融合的五元环系。

3.9.3.1 合成

如果需要一个带有简单非糖体的糖醛酸苷,可以在水溶液中铂存在下,用氧选择性地氧化糖的一级羟基是个好方法。例如,α-D-葡萄糖甲基苷能被氧化为相应的吡喃糖醛酸苷 **3.669**,产率 87%[337]。另外,次氯酸钠在催化量的 2,2,6,6-四甲基-哌啶氧(2,2,6,6-tetramethyl-1-piperdinyloxy)游离基的存在下,也能用于这类选择性的氧化[338]。

在一般的情况下进行氧化反应时,对二级羟基要进行选择性保护,然后再进行

一级羟基的氧化,这个氧化要用与有机溶剂相匹配的氧化试剂[339～341]。Jones 试剂是经常应用的,如图 3.101 所示的葡萄糖醛酸苷 **3.670** 的合成,它以 2,3,4-三-*O*-苄基-6-*O*-三苯甲基-α-D-葡萄吡喃糖烯丙基苷为初始物,首先在酸性条件下移除 6-位的在三苯甲基,然后用三氧化铬-硫酸将 6-OH 氧化为酸,再与重氮甲烷反应,得到糖醛酸烯丙基苷的甲酯 **3.670**[339]。有效地、直接地将一级羟基转化为羧酸甲酯,能够用次氯酸钙在含有小量乙酸和甲醇(产生 HOCl)的乙腈中进行氧化[342]。

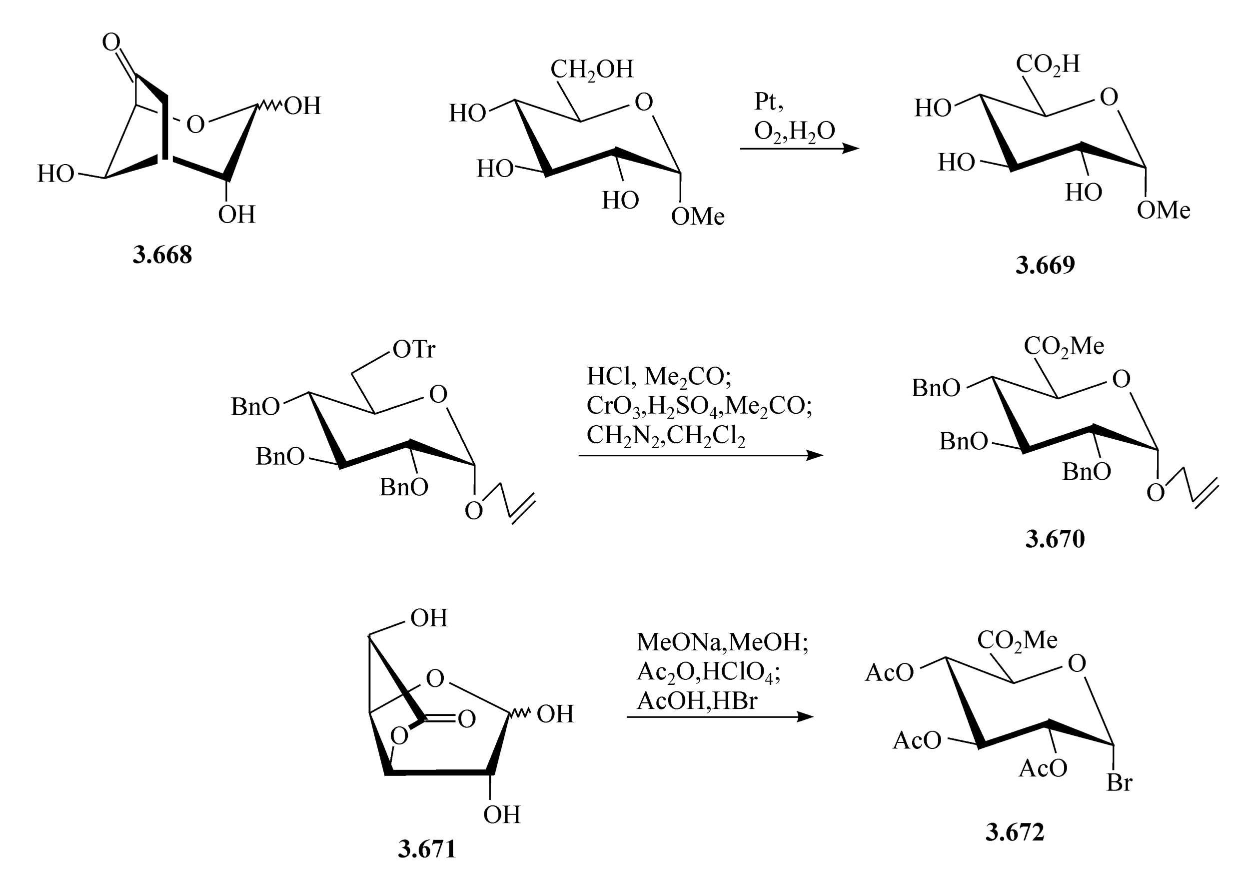


图 3.101　糖醛酸及其内酯

葡萄糖醛酸苷的衍生物能够用 2,3,4-三-*O*-乙酰基-α-D-葡萄吡喃糖醛酸甲基酯的溴代物 **3.672** 作为起始物来合成,而 **3.672** 可以由丰富的 D-葡萄糖醛酸内酯 **3.671** 获得[343]。

3.9.3.2　反应

糖醛酸中的羧基使得这类化合物能经历更多的反应[344]。下面主要介绍新发现的两个反应。

在糖醛酸的酯中,靠近羰基的碳原子,对于游离基引发的溴化很敏感[139],例如,当四-*O*-乙酰基-β-D-葡萄糖醛酸的甲基酯(**3.673**),在用一个 275W 灯加热回流的 CCl_4 中,用溴处理时得到一个稳定的、能升华的 5-溴代酯 **3.674**,产率 68%。

CO2Me AcO AcO AcO O OAc — Br2, CCl4, hν → CO2Me AcO O Br AcO AcO OAc

3.673　　3.674

在合成多醚抗生素中有价值的支链化合物,可以由糖醛酸烯丙基酯的重排得到。例如,当 2,3-*O*-异丙叉基-α-D-来苏呋喃糖醛酸烯丁基酯的苄基苷(**3.675**),用图 3.102 所示的方式处理时,酯的烯醇醚 **3.676** 被捕获,在加热后发生[3,3]-σ重排,在脱掉硅后再甲酯化,得到一个支链糖醛酸酯异构体的混合物 **3.678**[345]。

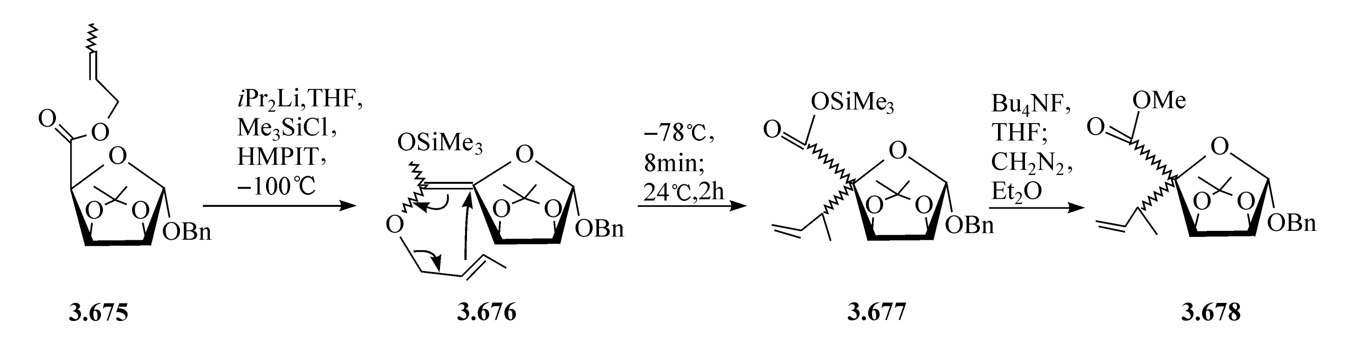


图 3.102　支链糖醛酸酯的制备

3.10　不饱和的糖[189,209,346,347]

很多不饱和的单糖的衍生物是已知的,一些含有多个不饱和键的例子已见诸报道。这些不饱和化合物是最方便的、合成上有用的衍生物。

把一个双键引入到糖中,能得到烯(A)、烯醇(B)或烯二醇(C)的功能,其中的双键可以是在吡喃环或呋喃环向内或向外的方向。此外,直链化合物或部分的环状分子能包括在其中。一般来说,双键能通过消除反应引入,或者在 C—C 键形成的过程中引入,如用 Wittig 反应也可以使初始的产物发生重排,得到不饱和的衍生物。炔基同样能被引入到糖分子的直链部分。

A ← OR OR → OR B; OR OR C

不饱和的单糖的衍生物中特别重要的是糖烯，它们是 C-1、C-2 具有双键的呋喃糖或吡喃糖，属于乙烯基醚类的化合物，因此能经历很多反应，这些反应常常有高的区域选择性和立体选择性。在糖烯中通常在烯丙基的位置有氧键合的基团，因此，它们经常参与与烯丙基取代有关的反应或参与重排。其他的具有孤立双键的、不饱和吡喃糖的糖化合物，如具有 C-2、C-3 的双键(2-烯)或 C-3、C-4 的双键(3-烯)的糖化合物，呈现正常的烯化学的性质。吡喃糖 C-4、C-5 的烯键(4-烯)与环上氧的关系，类似于糖烯上 C-1、C-2 的烯键与环上氧的关系，因此，吡喃糖 C-4、C-5 烯键(4-烯)的衍生物与糖烯有近似的化学性质。但是，在 C-5、C-6 有双键(5-烯)的已糖化合物却有独特的化学反应活性。下面就分别讨论糖烯、孤立的烯及 5-烯。

不饱和的呋喃糖和吡喃糖的化合物呈现类似的化学性质，但是，前者更活泼，更容易发生消除反应得到呋喃。

3.10.1　糖烯

3.10.1.1　合成

酰化的糖烯通常是由锌和乙酸与酰化的糖基卤代物反应，这个还原是经典的方法。在用金属还原 C-1 碳阳离子时能发生消除反应，但并不一定必须经过有机金属化合物的中间体。用这个反应，Fischer 的实验室第一次由四乙酰基葡萄糖溴代物与锌和乙酸反应，合成了 3,4,6-三-*O*-乙酰基-D-葡萄糖烯(**3.679**)。然后用碱催化的脱乙酰基反应给出 D-葡萄糖烯(**3.680**)。

OAc, O, AcO, AcO, AcO, Br — Zn, HOAc → OAc, O, AcO, AcO — MeOH, MeONa → OH, O, HO, HO

3.679　**3.680**

用改进的方法[348]能从不保护的糖开始，用一锅煮的方式将乙酰化、溴代、消除反应一锅进行。由葡萄糖得到乙酰化的葡萄糖烯 **3.679** (98%)、由半乳糖得到乙酰化的半乳糖烯 **3.681** (58%)、由麦芽糖得到乙酰化的麦芽糖烯 **3.682** (86%)，由乳糖得到乙酰化的乳糖烯 **3.683** (61%)。

3.679 (98%)　**3.681** (58%)　**3.682** (86%)　**3.683** (61%)

以锌为基础的反应有缺陷,因此它的应用就有些困难,所用的条件对呋喃糖化合物也太激烈。为了制备呋喃糖烯,最好用呋喃糖的卤代物作为起始的原料,对于在 C-2 有好的离去基团的化合物,消除反应能够发生,例如,在丙酮中用碘化钠就可以。但是,更多的是用氧上有取代基的呋喃糖的卤代物,这样能够用与酯基相悖的碱性的或其他的试剂。在 C-2,C-3 的异丙叉基就是有效的,如 D-甘露呋喃糖化合物 **3.684**,在用锌/银石墨试剂时给出高产率的糖烯 **3.685**[349]。类似的消除反应在用锂-液氨[350]或萘钠[351]时也能实现。这样的试剂在制备吡喃糖的糖烯时也很成功。例如,三-*O*-乙酰基-D-葡萄吡喃糖烯几乎能够定量的由四乙酰基葡萄糖溴代物与锌/银石墨试剂的反应制备[349],而 3-*O*-苄基-4,6-*O*-苄叉基-D-葡萄糖烯 **3.687**,可以由 2,3-二-*O*-苄基-4,6-*O*-苄叉基-1-硫-β-D-葡萄吡喃糖苯基苷(**3.686**)与锂化萘在−78℃、THF 中反应制备[352, 353]。这后一个反应,可能是通过两个电子由两个分子的萘基转移到糖硫苷的硫原子上,接着再裂解为硫酚和一个吡喃糖的阴离子,后者再消除苄氧阴离子,得到产物。

Zn/Ag石墨, THF 锂化萘, THF

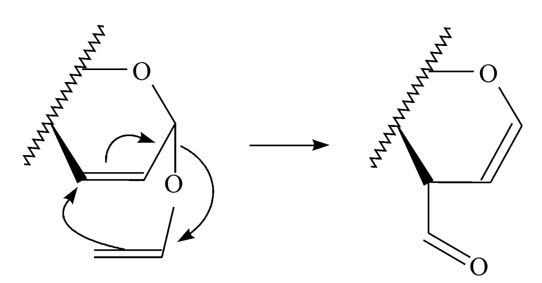
3.684 **3.685** **3.686** **3.687**

制备 D-阿罗糖烯的一个好方法,涉及立体专一性的氧化 **3.688** 的 C-3,可能主要是靠[2,3]-σ 重排,如图 3.103 所示。在碱催下,乙酰基由 O-4 迁移到 O-3,得到最后的产物 **3.689**[354]。

哌啶

3.688 **3.689**

图 3.103 D-阿罗糖烯的制备



更一般的是应用 Claisen 重排,例如,通过加热的[3,3]-σ 迁移,已-2-烯吡喃糖乙烯基苷能转化为在 C-3 具有支链的糖烯[355]。

糖烯同样能够由 1,2-缩水内醚醛糖的类似物,通过脱氧得到[356],或者通过 1,2-硫碳酸酯

的游离基引发的消除反应得到[357]。

一系列的在 C-2 有取代基的糖烯已经得到,最普通的衍生物是所谓的"2-羟基糖烯"[358],其母体物是烯醇,2-羟基糖烯这种异构体鲜为人知。但是,由酰化的糖基卤代物中消除卤化氢,能得到稳定的酰化的 2-羟基糖烯如 **3.690**。这个转化能够在四丁基溴化铵的存在下,用二乙胺在乙腈溶剂中来实现[359],或先把溴代物转化为碘代物[360],用碱在 DMF 中得到[361]。这种糖烯在合成其他的不饱和的化合物时,常被用作前体。

3.690

3.10.1.2　反应

(1) 加成反应

最直接的烯的加成反应能用于糖烯以及它们的 *O*-取代的衍生物上,由于所有这些化合物有乙烯基醚的性质及在 C-3 烯丙基的中心存在着大的基团,因此在加成时有相当的区域选择性和立体选择性[189,196,346,347]。亲电的加成始于 C-2,然后亲核试剂在 C-1 加成,通常能发生亲核取代的糖基转移反应。因此,糖烯的化合物是糖基化试剂的重要的前体。例如,AcOF 能加成到呋喃糖的糖烯 **3.691** 上,得到糖基的乙酸酯 **3.692**,由此能够制备 2′-氟代的 D-阿拉伯核苷[362]。

3.691　　**3.692**

用过酸氧化烯丙基能生成羟基化合物,这提供了一个由糖烯复原为醛糖的方法。例如,通常不易得到的 D-塔罗糖(O-2,O-3 为顺式),能由它的 C-2 的叉向异构体 D-半乳糖经由 D-半乳糖烯得到[363]。另外,O-3有取代基的糖烯在进行环氧

β-葡萄糖苷酶, AllOH　(60%)[364]

LiBr, MeCN, H^+树脂 或 $Ph_3P \cdot HBr$; R^2OH　(70%~80%)[365] (60%~90%)[366]

$HSP{=}S(OEt)_2$, 苯; R^2OH, NIS　(70%~80%)[367]

NIS, MeCN; Bu_3SnH, AIBN, R^2OH　(50%~70%)[368]

NOCl; NH_2NH_2, Pd, R^2OH　(30%~50%)[369]

CAN, NaN_3, NaOAc; $TiBr_4$, R^2OH　(40%)[370]

N_3I, MeCN; Ph_3P, MeO^-, Ac_2O, R^2OH　(70%)[371]

$ZnCl_2$, THF, R^2OH　(80%)[372]

PhSeCl, MeCN; 三甲基吡啶, Ph_3SnH, AIBN, R^2OH　(75%)[373]

PhSeCl, THF, Na_2CO_3; DEAD, Ph_3P, Bu_3SnH, AIBN, ArOH　(80%)[374]

$(PhS)_2S^+Ph\ SbCl_6^-$; Raney Ni, Ph_3SnH, AIBN, R^2OH　(70%)[375]

图 3.104　糖烯作为初始物的糖基化反应

化反应时，主要得到环氧环与 O-3 为反式的产物。通过加成反应，糖烯能成为糖苷化试剂，图 3.104 列出了各种不同的反应以及生成的糖苷，其中 R^2 也能代表受体的糖基。在每个反应后列出了相应的文献。

用糖基化的试剂作为亲核试剂与糖烯在 C-1 进行加成反应，能够得到糖苷，而最近发展起来的高立体选择性的反应，能够使糖烯成为重要的初始物，以制备重要的 2-氨基-2-脱氧糖。一般用酰化的糖烯来作初始物，但是当使用某些能破坏酰基的试剂时，就应该用苄基化的或硅化的糖烯化合物，这些化合物能适用于不同的糖苷的合成反应。糖烯的酯能用于合成 2,3-不饱和的糖苷。

2-羟基糖烯的酯是几种吡喃糖烯酮的理想的来源[270]，如苯甲酸酯 **3.693** 的氯化，接着水解，通过苯甲酰基的阳离子 **3.694**，得到高产率的 **3.695**，得到的酮糖 **3.695** 会经历 β-消除苯甲酸[376]，得到 **3.696**。另外，在用间氯过氧化苯甲酸处理 **3.693** 时，会得到同样的 2-酮糖的衍生物 **3.695**[377,378]，但是如果使这个试剂与三氟化硼乙醚一起使用，在 **3.695** 的烯醇式中，苯甲酰基由 O-1 到 O-2 的迁移在 β-消除反应之前发生，导致生成不饱和的内酯衍生物 **3.697**，反应几乎是定量的[379]（见图 3.105）。

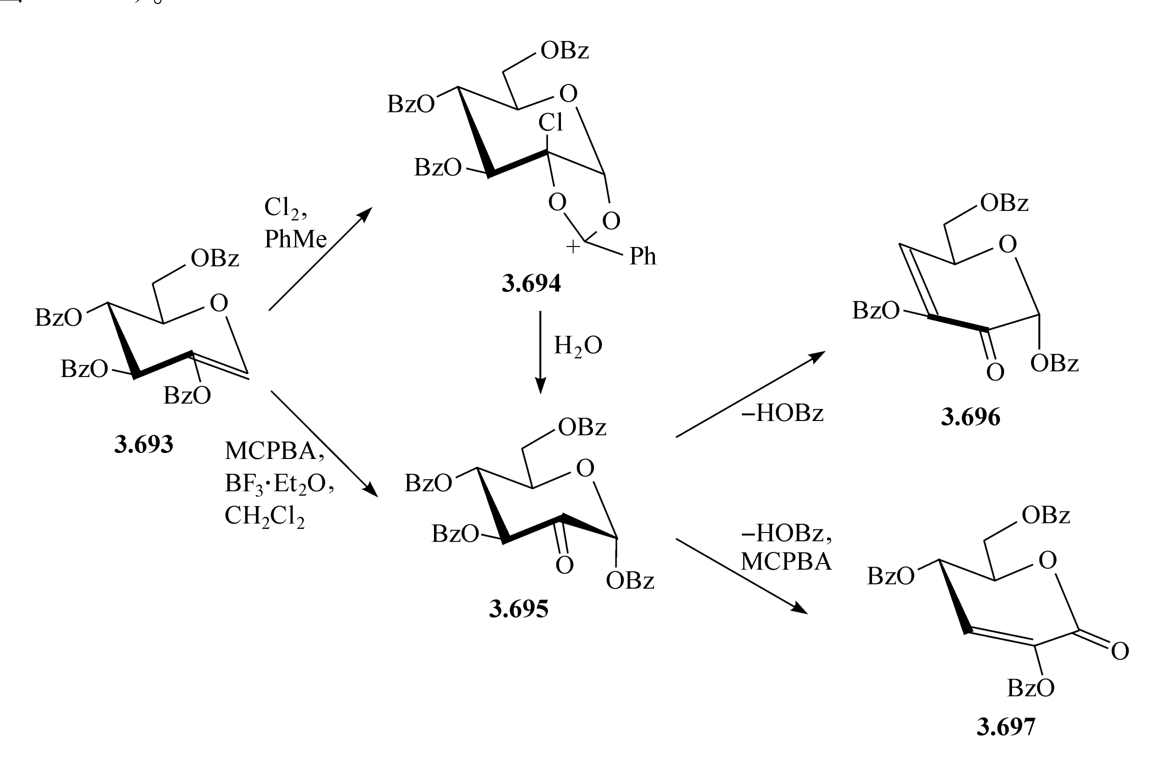


图 3.105　糖烯的消除反应

同样能通过直接的加成反应，由这些酯去制备有用的产物，如 2,6-缩水-庚糖酸的衍生物 **3.699** 能通过四乙酸酯糖烯 **3.698** 的光化学反应，用丙酮作为引发剂与甲酰胺加成得到[379]。

3.698 → ($HCONH_2$, Me_2CO, $h\nu$) → 3.699

在合成上最令人感兴趣的是糖烯及其衍生物的环化加成反应。三-O-苄基-D-葡萄糖烯以及类似的三-O-甲基-D-葡萄糖烯与二氯卡宾的加成,给出 α-葡萄糖-二氯环丙烷的加合物,产率高[380]。化合物 **3.700** 能定量的由丙酮与三乙酰基葡萄糖烯的加成获得[381]。当用三硅烷化的葡萄糖烯,在室温下、氯仿中与对甲苯磺酰基异氰酸酯反应 50h,能得到 90%产率的 β-内酰胺 **3.701**[382](见图 3.106)。

图 3.106 糖烯环化加成的产物

[4+2]-环化加成的反应产生了环己烷与吡喃糖环的融合的环[383],当在 110℃、,加热 4,6-O-异丙叉基-3-O-甲基的葡萄糖烯与 7-氰基环丁苯 10d 时,得到 65%产率的 **3.702**,反应首先是进行 7-氰基环丁苯的热重排,生成 O-二甲苯基二烯[384],然后与糖烯进行[4+2]-环化加成,得到 **3.702**(见图 3.106)。

(2)重排反应

最普通的酰化糖烯重排反应是在 C-1 引入一个亲核试剂,并在双键的 C-2 取代,这种重排反应要比它们的 O-烷基取代的类似物逊色。一般都认为是 S'_N 类 S_N1反应涉及其中,并假设所有的重排反应都属这一机制。但是,由于三-O-乙酰基-D-葡萄糖烯 **3.679** 在很多取代反应的条件下不稳定,在酸催化剂存在或加热时,能重排为 2-烯醇的衍生物 **3.703**[385](见图 3.107),因此,**3.679** 或 **3.703** 在经历亲核攻击时,产物要依赖于反应条件,反应条件也同样能决定是得到动力学控制的还是热力学平衡的产物。

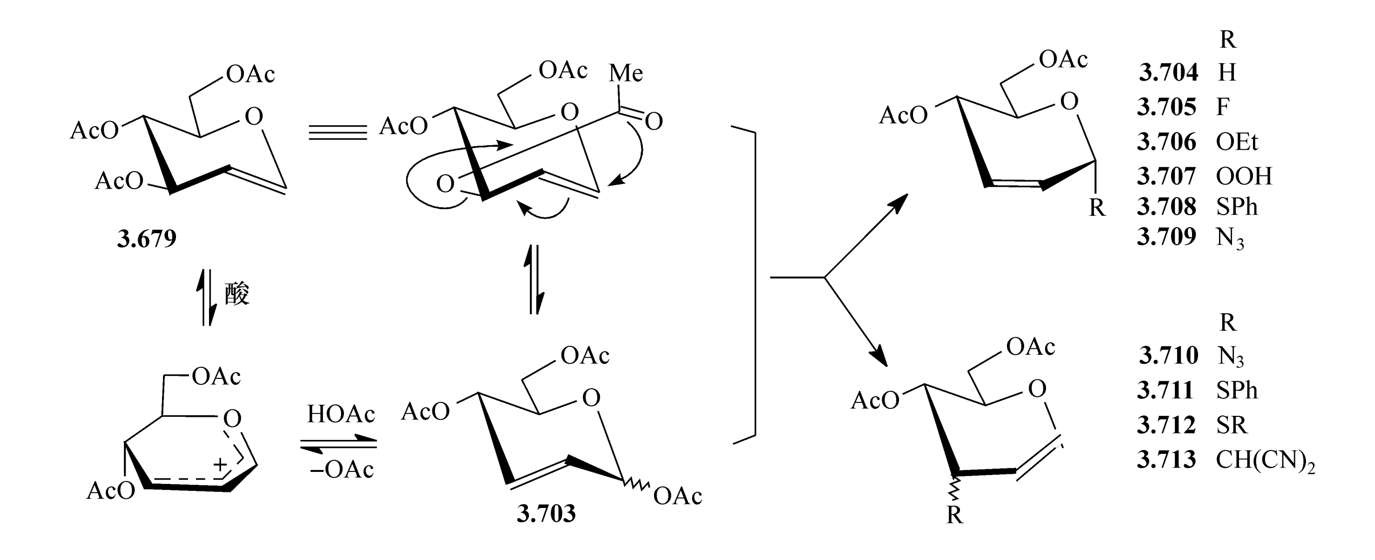


图 3.107　三乙酰基葡萄糖烯的亲核加成

尽管反应很复杂，但图 3.107 中所示的反应仍然有很多应用，它们提供了把氢、氟及其他许多基团，通过氧、氮、硫或碳键合到糖环上的方法。

1）氢连接的产物。在含有等当量的三氟化硼乙醚的二氯甲烷中，使三乙基硅烷与 **3.679** 反应，得到 95%产率的缩水已-2-烯糖醇 **3.704**[386]。

2）氟连接的产物。在 0℃的二氯甲烷中，使聚氟化氢吡啶盐与 **3.679** 反应，得到 80%产率的 **3.705**，其 α/β 的值为 9∶1[387]。

3）氧连接的产物。这个重排反应能用于合成 2,3-不饱和的 *O*-糖苷[388]，如糖的乙基苷 **3.706**，由于它能通过 **3.679** 与乙醇，在含有催化量三氟化硼乙醚的苯中反应后，很容易以结晶的形式直接得到（分离的产率达 70%），因此 **3.706** 已经能大量的制备[389]。又如，由相应的、化学计量量的 2,5-二脱氧链霉氨二醇，能得到 75%产率的 **3.714**，由此，能制备氨基糖苷抗生素的类似物[390]。醇只在 C-1 反应，用三-*O*-乙酰基-D-葡萄糖烯反应，得到的糖苷的 α/β 的值为 8∶1。

这个重排反应一个扩展是用 3-*O*-戊烯基的糖烯酯作为糖基供体，并用碘二可立叮高氯酸盐来活化戊烯基离去基团。例如，1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-α-D-葡萄糖与 4,6-*O*-异丙叉基-3-*O*-戊-4-烯-D-葡萄糖烯反应，得到相应的 2,3-不饱和的 1,3-连接的双糖 **3.715**，产率 65%（α/β=6.7∶1）[391]（见图 3.108）。

在沸腾的二噁烷的水溶液中处理三-*O*-乙酰基-D-葡萄糖烯 **3.679** 时发生了正常的烯丙基的取代反应，得到化合物 **3.716**。但是，用光照射这个产物就异构化为直链的反式的烯 **3.717**，它带有游离的醛基，这可能就是糖烯具有还原性的原因。用稀的硫酸在二噁烷的溶液中、$HgSO_4$ 存在下，同样的初始物再次定量的转化为 **3.717**[347]（见图 3.109）。

在含有催化剂量硫酸以及 85%过氧化氢的二噁烷的溶液中，三-*O*-乙酰基-D-葡萄糖烯转化为不饱和的糖基过氧化氢，得到 72%的产率的 α-化合物 **3.707**（见

图 3.108 糖烯作为糖基化试剂的反应

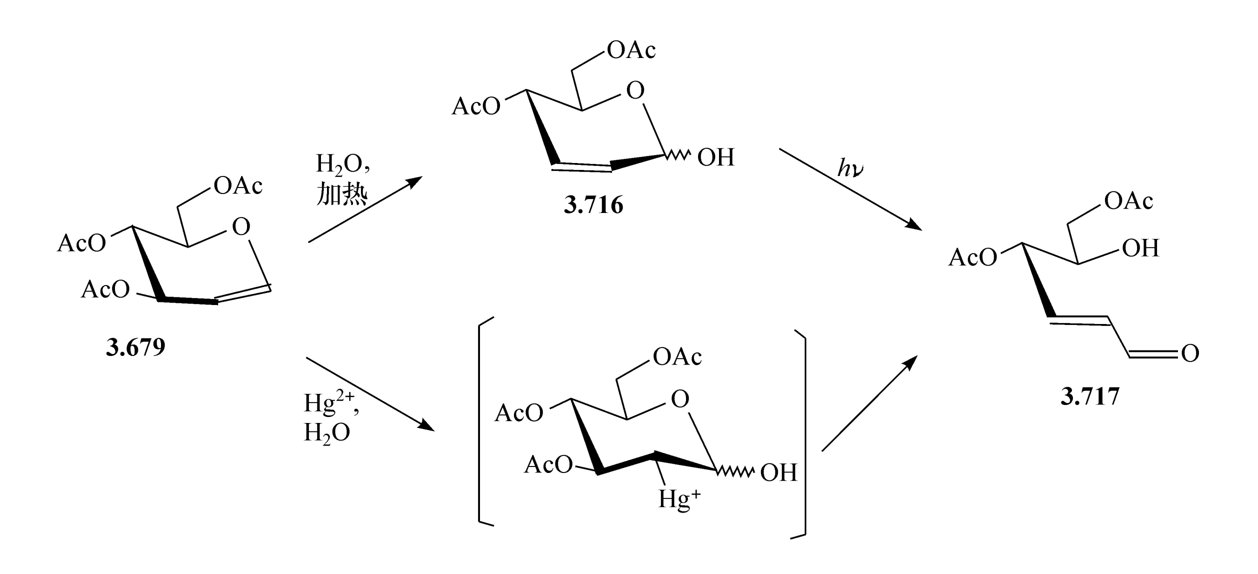


图 3.109 糖烯异构化为直链的不饱和醛

图 3.107)[392]。

4）氮连接的产物。在酸性条件下，氮的亲核试剂能够给出高产率的 2,3-不饱和的产物。例如，在含有三苯甲基高氯酸盐的二氯甲烷中，**3.679** 与硅化的嘌呤缩合，很容易得到不饱和的核苷，但是立体选择性欠佳[393]。但是，这类反应实际上很复杂，因为当产品被强烈地加热或用强酸处理时，它们能重排为 3-位取代的异构体[394]。这类反应得到复杂产物的报道是很多的。例如，用叠氮化钠在乙腈中，在过量的三氟化硼乙醚存在下，处理 **3.679**，会产生 1-叠氮物 **3.709** 和 3-叠氮物

3.710 的混合物，而后者占优[395]，可能是σ迁移的烯丙基叠氮物的重排，使我们对反应机制的复杂性有了更深入的了解。

AcO OAc O AcO **3.679** + N N N N SiMe$_3$ $TrClO_4$, CH_2Cl_2 → AcO OAc O N N N N △ → AcO OAc O N N N N

NaN_3, MeCN, $BF_3 \cdot Et_2O$ → AcO OAc O N_3 **3.709** + AcO OAc O N_3 **3.710**

5）硫连接的产物。硫酚与 **3.679** 在苯中反应，用三氟化硼乙醚为催化剂，得到一个初始的产物，α-糖苷 **3.708** 由此初始产物得到（分离的产率70%），同时还得到9%的β-异构体以及少量的3-硫代糖 **3.711**[396]。烷基硫醇与催化剂四氯化锡，在动力学控制的条件下，能给出硫代糖苷，而在热力学控制的条件下，主要得到3-烷基硫代的 **3.712**[397, 398]。

AcO OAc O AcO **3.679** + SH $BF_3 \cdot Et_2O$, CH_2Cl_2 → AcO OAc O SPh **3.708** (70%) + AcO OAc O SPh (9%) + AcO OAc O SPh **3.711**

6）碳连接的产物。糖烯的酯与不同的、碳的亲核试剂，在Lewis酸催化下反应是得到2,3-不饱和碳苷的一个重要途径[399]。3-位C取代的糖烯很少见，但也存在例外，当二氰基钠代乙酸甲酯在乙腈中与 **3.679** 在三氟化硼乙醚存在下反应时，最初生成的支链的化合物经酯键的断裂和脱羧，给出 **3.713** 为主产物，其中D-核糖构型的和D-阿拉伯糖构型的产物分别为31%和27%[400]。

AcO OAc O AcO **3.679** $C(CN)_2NaCOOMe$, MeCN, $BF_3 \cdot OEt_2$ $-CO_2$ → AcO OAc O CH CN CN **3.713** (31%) + AcO OAc O $CH(CN)_2$ (27%)

反应通常都在 C-1 发生,所以当 **3.679** 以亲核试剂与作为 Lewis 酸的二乙基铝氰化物反应时,得到 90%产率的 α-C-1-CN 的碳苷 **3.709**[401]。用这个方法所采用的其他试剂及所得到的产物,如用二(三甲基硅)乙炔、二氯甲烷、−20℃的 $TiCl_4$,得到 α-C-1 炔基的碳苷,产率 75%[402,403],再如,用烯丙基甲基硅烷、二氯甲烷、−78℃的 $TiCl_4$,得到 C-1-烯丙基的碳苷,产率 85%,α∶β 的比例为 16∶1[404,405]。

用适当的不饱和的 C-3 的取代基,糖烯的重排能在分子内发生。例如,3-乙烯基衍生物的 Claisen 重排能得到 2-烯的甲酰基甲基的 C-的糖苷,而糖烯的 3-叠氮-3-脱氧的衍生物能与 1-叠氮-2-烯的化合物达到平衡[347,401]。

另外一种把呋喃糖或吡喃糖的糖烯转化为 2,3-不饱和的 C-的糖苷,涉及用钯的试剂以及由它们得到的 π 络合物[406]。

在 C-2 具有不同取代基(特别是酰氧基)的糖烯的衍生物能经历很多上面讨论过的反应。

(3) 在 C-1 的取代反应

O-硅化的或 *O*-苄基化的糖烯 **3.718** 与叔丁基锂在 THF 中反应,得到锂化的中间体 **3.719**,然后与三丁基锡化氯反应,给出锡化的糖烯 **3.720**,产率 71%[407]。这类的化合物能用钯催化的偶合直接的转化为 C-芳基糖烯 **3.721**[408],或经由碘代类似物 **3.722** 以高产率转化为 C-芳基糖烯 **3.721**,其中 **3.722** 是由锡化物与碘反应得到的[409]。通过氧化相应的硫代糖苷接着进行碱催化消除得到的砜 **3.723**,同样能被用于制备锡化物如 **3.720**,这个反应涉及用三丁基锡化氢以及游离基的

引发剂[408](见图 3.110)。

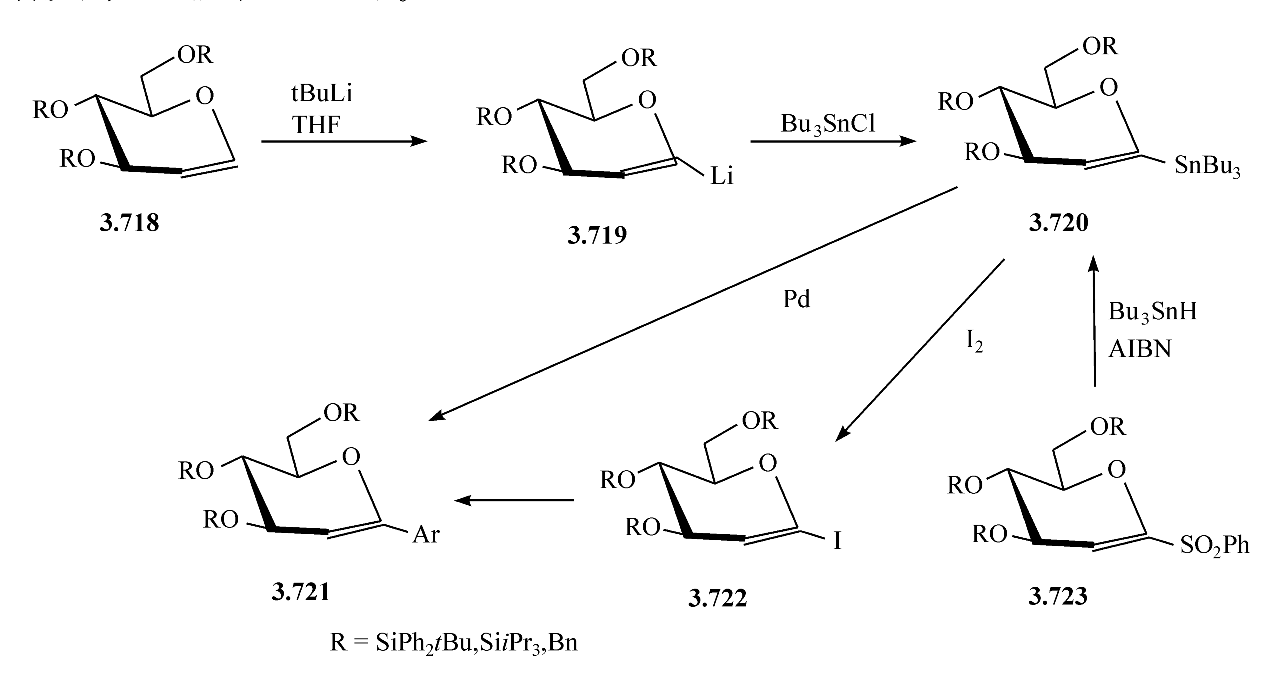


图 3.110　糖烯 C-1 的取代反应

3.10.2　孤立的烯

孤立的烯是关于含有双键的单糖衍生物,但却不是糖烯,双键也不在吡喃糖的 C-5 及 C-6。因此,典型的是呋喃糖的 2-烯、吡喃糖的 3-烯、呋喃己糖的 5-烯以及直链糖衍生物的烯化合物。

3.10.2.1　合成

将单糖的衍生物的一个不保护羟基,转化为磺酸酯后能用于制备烯。例如,不饱和的核苷衍生物 **3.724** 能由甲磺酸酯 **3.723** 得到。另外,假如羟基与一个脱氧的碳原子相邻,还能够用磺原酸酯的热解反应来制备烯[196,209,347],而三级醇的消除,能够简单地用亚硫酰氯在吡啶中处理实现[410]。

TrO　O　N　NH　O　OMs　**3.723**　→ tBuOK / DMSO / −MsOH →　TrO　O　N　NH　O　**3.724**

由 α-二醇生成烯可以举出多个例子,一个最常用的转化方法是 Tipson-Cohen 反应,在这个反应中,α-二磺酸酯用碘化钠和锌在沸腾的二甲基甲酰胺中处理,即

得到烯。用这个方法,4,6-*O*-苄叉基-β-D-葡萄吡喃糖甲基苷的二磺酸酯 **3.725** 和 **3.726**,能高产率地转化为相应的烯 **3.729**,而 α-异构体 **3.727** 和 **3.728** 的反应就不大容易,只给出适当产率的烯 **3.730**,这表明反应对反应物结构的微小变化也很敏感[411](见图 3.111)。但是,顺式的和反式的二醇都能用这个方法转化为烯。另外一个反应同样也显示这种多面性,并且能用于游离二醇的 4,6-*O*-苄叉基-β-D-葡萄吡喃糖甲基苷。它是在沸腾的甲苯中,用三碘代咪唑、咪唑以及三苯基磷与二醇进行反应,得到 74%产率的烯 **3.729**[412]。

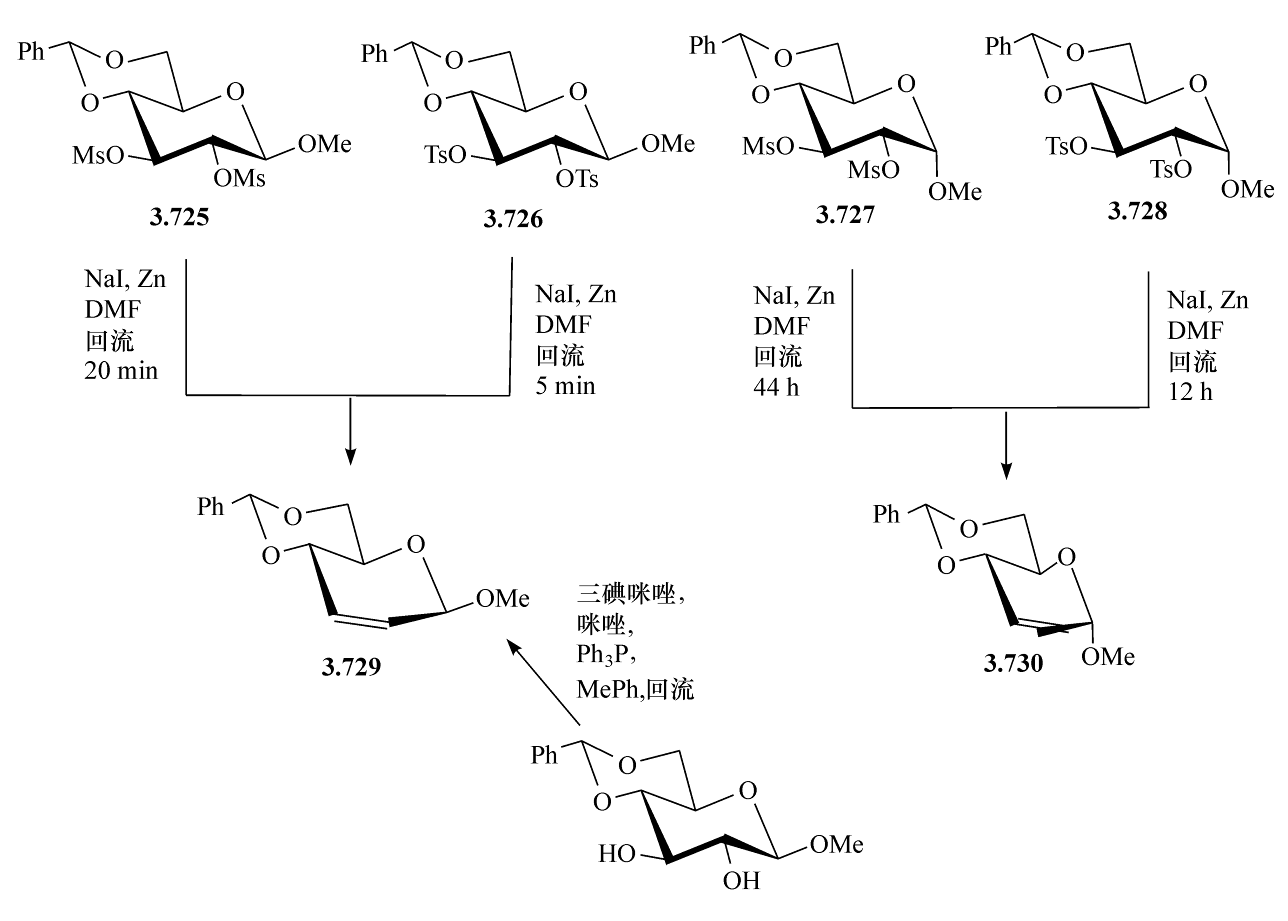


图 3.111　由 α-二醇生成烯

不同 α-二醇硫代酯的游离基反应已经成功地用于消除反应。Barton 和他的同事在这个领域做出了显著贡献,能以很高的效率进行反应。例如,在沸腾的二噁烷中,用二苯基硅烷和偶氮二异丁腈与核糖核苷的二磺原酸酯衍生物 **3.731**,在甲苯中、110℃反应,成功地得到核糖核苷的烯 **3.732**[413]。

TBDMSO　O　Ad
MeSSCO　OCSSMe
3.731

Ph_2SiH_2,
AIBN,PhMe,
110℃

TBDMSO　O　Ad
3.732

与此类似，由二磺原酸酯 **3.733** 得到相应的烯 **3.730**，产率达 97%。

糖的环氧化合物如 **3.734**、相应的硫的环化物如 **3.735** 以及环氨化合物 **3.736** 都能作为制备 **3.730** 的原料[189,196,347]（见图 3.112）。

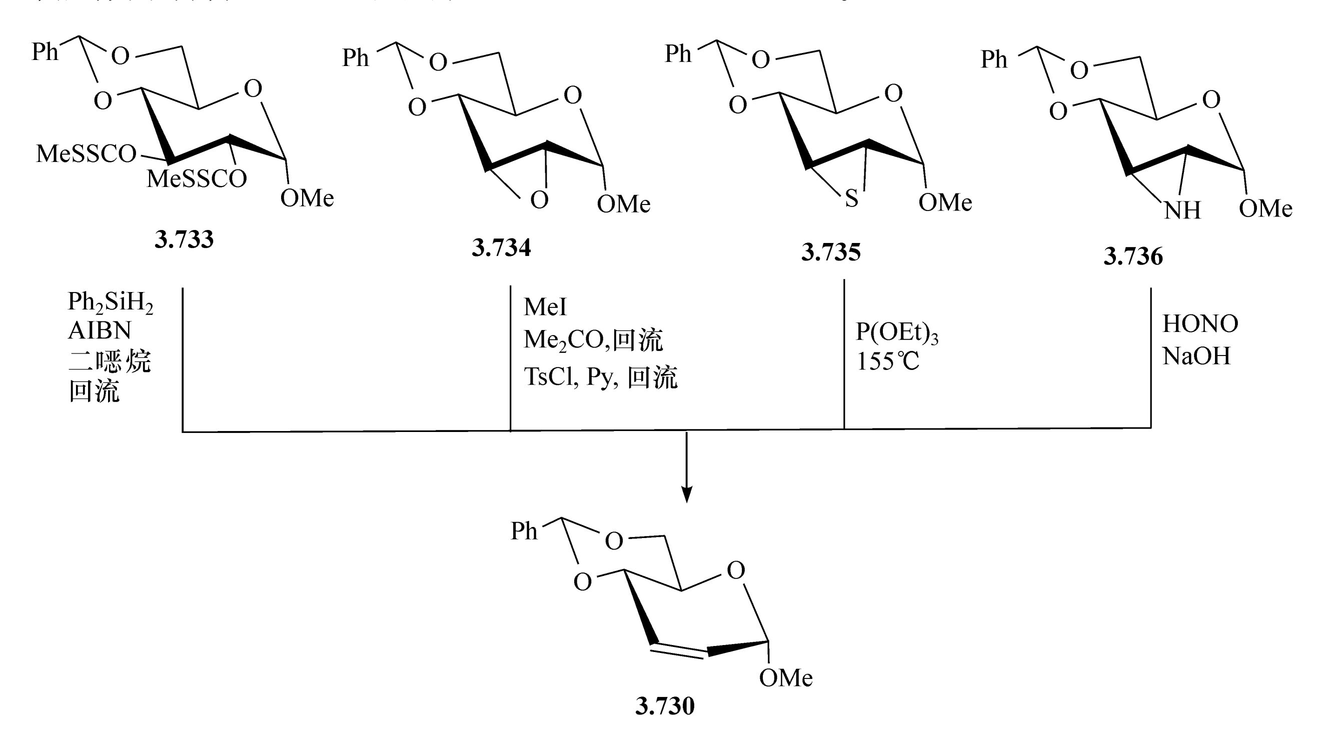


图 3.112　由不同的方法制备烯

如果离去基团的 β-位有吸电子的功能，消除反应就很容易发生，**3.737**～**3.740** 就是由这种方式产生的有代表性的不饱和化合物。

OAc　OMe　OAc　O　OAc　Ph　$PhSO_2$　NO_2

3.737　**3.738**　**3.739**　**3.740**

在图 3.107 中，描述了三-*O*-乙酰基-D-葡萄糖烯通过烯丙基的重排，从而获得 2,3-不饱和的己吡喃糖的衍生物。很多单糖烯制备的反应，包括分子内（σ 迁移）的烯丙基的重排，具有区域选择性和立体专一性的优点。例如，阿罗糖烯缩醛 **3.741**，在类似于 Claisen 重排的条件下得到高产率的 2-烯 **3.743**，反应的中间体是 **3.742**[401]（见图 3.113）。用相关过程制备出的另外一些化合物是含 3-烯的 **3.744** 和 **3.745**，前者由相应的 D-赤式-2-烯糖苷的 4-乙烯基醚重排得到[414]，而后者则由相应的 D-赤式-2-烯糖苷的 4-磺原酸酯重排得到[415]。另一个含 3-烯的化合物 **3.746**，由相应糖苷的 4-叠氮-2-烯或 4-异硫氰酸酯-2-烯重排得来[416]。

图 3.113 烯的重排

3.10.2.2 反应

在环状单糖衍生物以及直链化合物中的孤立的烯,能经历加成和取代反应。烯醇类的化合物与简单的烯不同,它们能转化为酮糖的衍生物。

(1) 加成反应

不取代的烯能进行正常的加成反应,通常具有高的区域选择性和立体选择性。例如,4,6-*O*-苄叉基-2,3-脱氧-α-D-赤式-己-2-烯吡喃糖甲基苷(**3.730**)与溴反应产生70%的2,3-二溴-D-阿卓糖的产物**3.747**,而用乙酰基次溴酸与**3.730**反应,则得到高产率的、同样构型的糖的2-*O*-乙酰基-3-溴的加合物**3.748**。这表明,活性的、溴的阳离子中间体在环的较低的一面(α-一面)形成[347]。类似地,**3.730**与二碘甲烷和锌-铜偶在沸腾的乙醚中反应1h,发生环丙烷化反应,得到62%的α-产物**3.749**,这同样说明,在这些烯中,O-1能够稳定中间体和加成反应中涉及的过渡态[417]。另外,用过氧化氢和四氧化锇或用中性的高锰酸盐进行的顺式的氧化,

以及用四氧化锇和 chloramine T 进行的顺式的氨化，主要得到双键更暴露的 β-一面的加成产物[347]。但在用四氧化锇和 chloramine T 进行羟氨化时，区域选择性不强，因此两种羟氨化的产物都得到了(见图 3.114)。用苯氰及过氧化氢对上述的烯进行环氧化，也是导致生成双键的 β-一面的加成产物 **3.750**，但是用 C-4 含有游离羟基的 2-烯吡喃糖苷进行反应时，所引入的氧原子与 C-4 羟基成顺式，因为氢键能稳定过渡态。

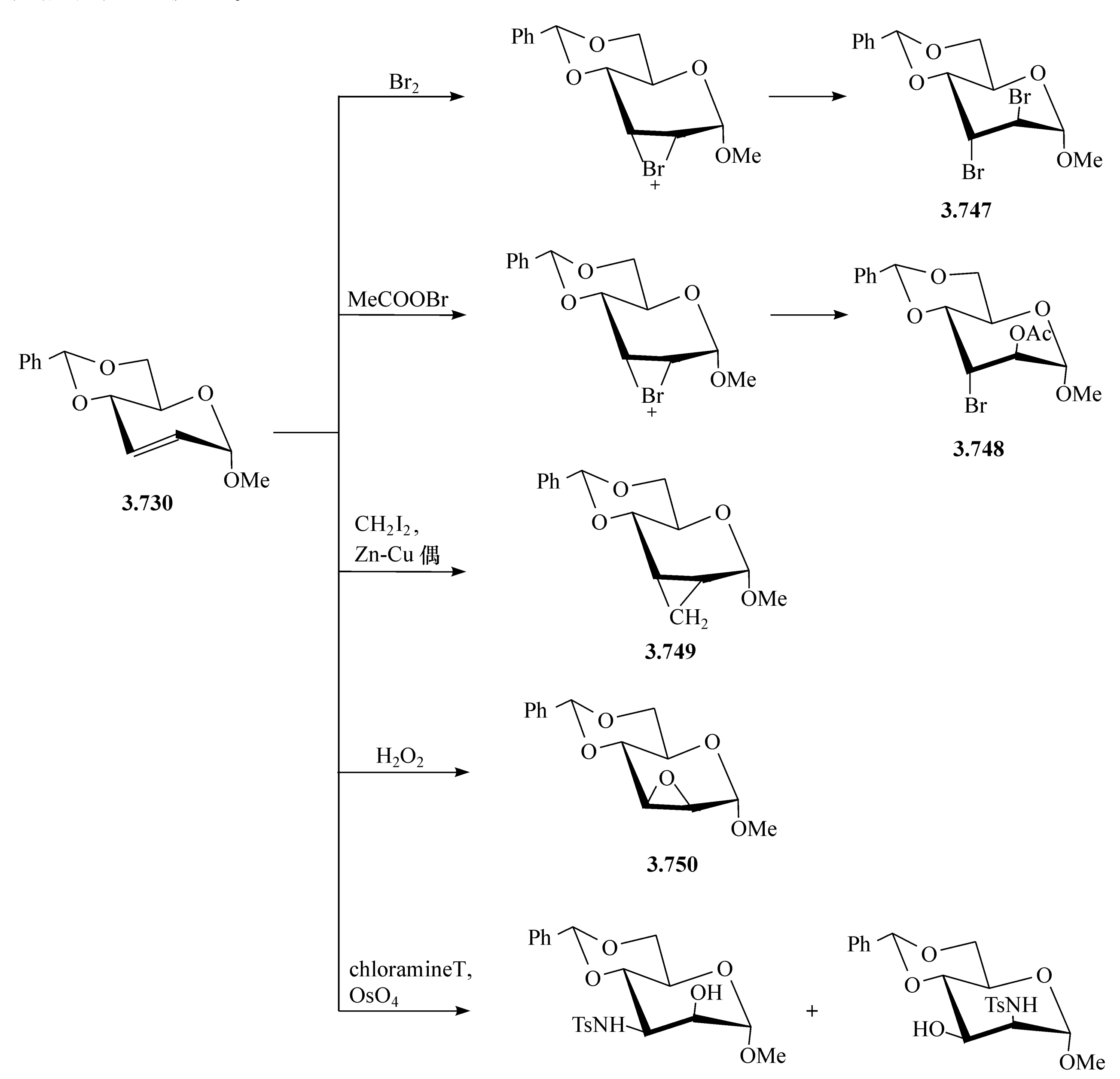


图 3.114　烯的加成

环化加成是不饱和的单糖结构变大的一个非常有力的手段。例如，**3.751** 与丁二烯在二氯甲烷中、低温下、在氯化铝存在下缩合，得到 81%产率的 Diels-Alder 加成产物 **3.752**[418]。

另外一个环化加成反应是用1,3-二偶极腈氧化物 **3.753** 与由葡萄糖得来的烯 **3.754** 反应,得到 65%产率的加成产物 **3.755**,由它能制备 **3.756**,如图 3.115 所示。还原酮基并移除保护基后,得到产率 65%的、相应的 6-脱氧的辛糖[419]。

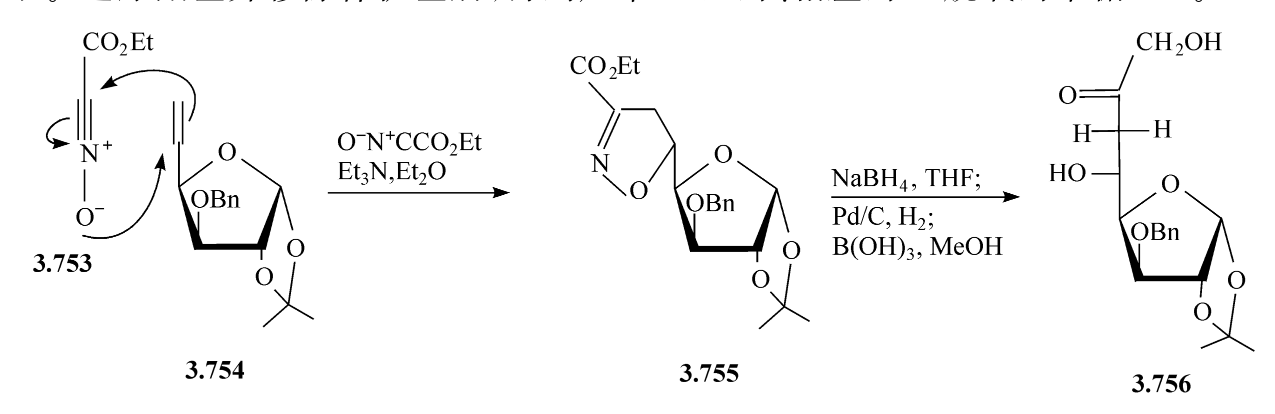


图 3.115　与 1,3-二偶极化合物的加成

如所预期,共轭双烯、不饱和硝基化合物以及砜的加成显示出高的区域选择性。

(2) 烯丙基的取代反应

在不饱和的化合物中,双键的存在使在烯丙基位置的取代基,对亲核的取代反应特别灵敏。最常发生的是直接取代并伴随着构型的翻转,如图 3.116 所示,活性的化合物如甲磺酸酯 **3.757** 能合成 3-叠氮化合物 **3.758** 及它的 3-位叉向异构体 **3.760**,而 **3.758** 和 **3.760** 都是重要的氨基糖的前体。烯丙基的碘代物 **3.759** 作为

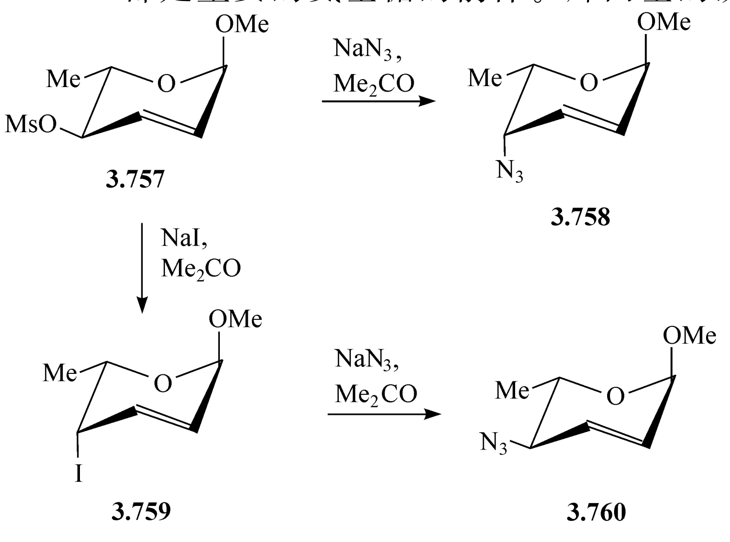


图 3.116　烯丙基的取代反应

一个中间体,具有适当的反应活性,可以用来制备其他化合物[420,421]。

为了通过烯丙基的重排引入功能性的基团,最好是用分子内反应,例如,由 3-*O*-取代的糖烯,转化为 1-*O*-取代的 2-烯糖衍生物(见 3.10.1 节)。另外烯丙基的叠氮物、硫代氰酸酯、磺原酸酯以及乙烯基醚的一个优越性,就是通过它们烯丙基异构化的反应能得到很多不同的不饱和化合物(见 3.10.2 节)。

3.10.3　6-脱氧-己-5-烯吡喃糖衍生物

6-脱氧-己-5-烯吡喃糖衍生物能经历两个特殊的反应,通过这两个反应,能分别得到功能化的环戊烷和环己烷的衍生物。如图 3.117 所示,直链的、含有分子 **3.762** 特征的 5,6-二脱氧己-5-烯糖,在用 *N*-烷基羟基氨处理时,它经历 1,3-二偶极的环化加成,给出含有环戊烷的双环的化合物 **3.763**[422]。

用二价汞盐在丙酮的水溶液中处理 6-脱氧己-5-烯糖 **3.764**,能得到活性的、具有 **3.765** 特征的、含汞的中间物,而 **3.765** 能环化为环己烷的衍生物**3.766**[423]。反应中值得注意的一个特征是它的高选择性,主产物中,新形成的羟基和 **3.766** 中标记碳上的取代基成反式。

以上的两个反应都要用 6-脱氧-6-卤代的己吡喃糖的初始物 **3.761**,上述反应的应用还要在 6.2.2 节中分别讨论[390,383]。

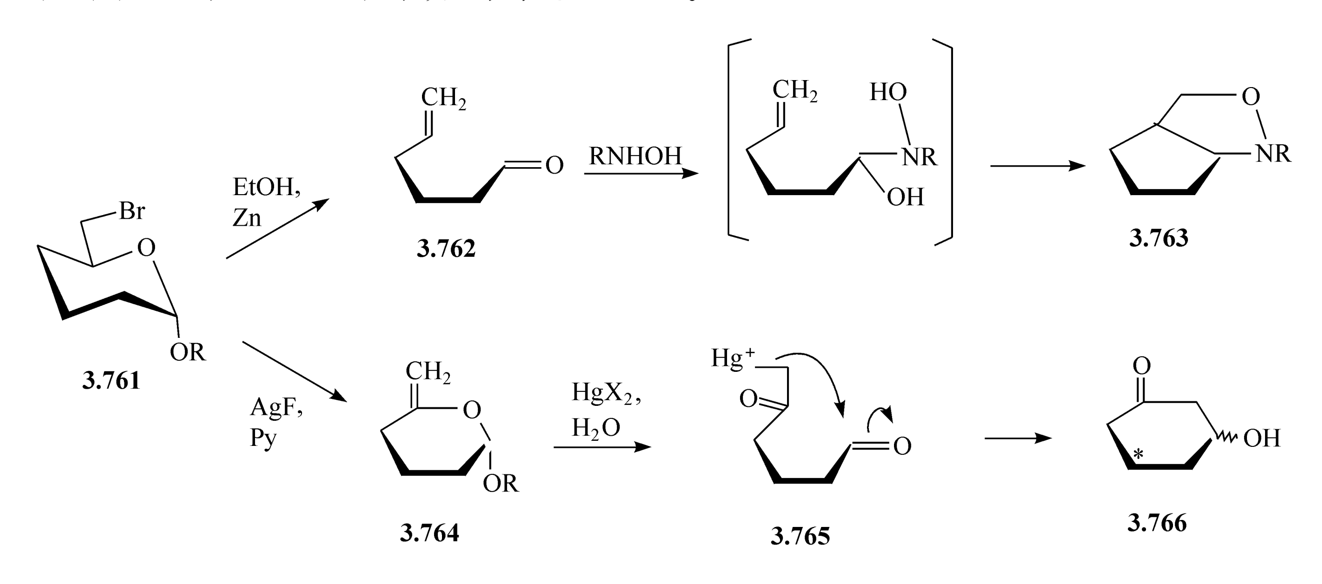


图 3.117　6-脱氧-己-5-烯吡喃糖的反应

3.10.4　由 Wittig 类反应得到的产物

用 Wittig 反应由醛糖衍生物及酮糖制备烯的例子,已经举出一些了,由这些例子可以看出,延伸的链和支链的化合物能够能由 Wittig 反应得到。Tebbe 以及其类似的次甲基试剂能用于糖酸的内酯,甚至是糖的酯,它与羰基反应,得到双键 C═C。例如,由四-*O*-苄基-D-葡萄糖-δ-内酯 **3.767** 得到向外的烯 3.768,反应条

件：Tebbe 试剂、甲苯/THF 溶剂、催化剂量的吡啶，−40℃，产率 88%。由糖醛酸的酯 **3.769**，能以 86%的产率转化为 6-脱氧-庚-6-烯糖衍生物 **3.770**[424, 425]（见图 3.118）。

图 3.118 由 Wittig 类反应得到的产物

参 考 文 献

1 Parker A J. Chem. Rev., 1969, 69:1

2 Ball D H, Parrish F W. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1969, 24:139

3 Mitsunobu S. Synthesis, 1981, 1

4 Tipson R S. Adv. Carbohydr. Chem., 1953, 8:107

5 Nadkorni S, Williams N R. J. Chem. Soc., 1965, 3496

6 Capon B. Chem. Rev., 1969, 69:407

7 Reist E J, Spencer R R, Baker B R. J. Org. Chem., 1959, 24:1618

8 Stevens C L, Taylor K G, Valicenti J A. J. Am. Chem. Soc., 1965, 87:4579

9 Hughes N A, Speakman P R H. J. Chem. Soc., 1965, 2236

10 Miljkovic M., Gligorijevic M, Glisin D. J. Org. Chem., 1974, 39:3223

11 Khan R, Jenner M R, Lindseth H. Carbohydr. Res., 1980, 78:173

12 Nashjima M, Shibata H, Hasegawa A. Tetrahedron Lett., 1968, 2271

13 Richardson A C. Methods Carbohydr. Chem., 1972, 6:218

14 Whistler R L, Doner L W. Methods Carbohydr. Chem., 1972, 6:215

15 Nayak U G, Whistler R L. J. Org. Chem., 1969, 34:3819

16 Binkley R W, Ambrose M G, Hehemann D G J. Org. Chem., 1980, 45:4387

17 Malik A, Afza N, Roosz M, Voelter W. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1984, 1530

18 Doboszewski B, Hay G W, Szarek W A. Can. J. Chem., 1987, 65:412

19 Flechtner T W. Carbohydr. Res., 1979, 77:262

20 Fleet G W J, Smith P W. Tetrahedron, 1987, 43:971

21 Goodman L. Adv. Carbohydr. Chem., 1967, 22:109

22 Zu Reckendorf W M. Chem. Ber., 1965, 98:93

23 Buss D H, Hough L, Richardson A C. J. Chem. Soc., 1963, 5295

24 Zu Reckendorf W M, Bonner W A. Tetrahedron, 1963, 19:1711

25 Jeanloz R W, Jeanloz D A. J. Org. Chem., 1961, 26:537

26 Reist E J, Fisher L V, Gueffroy D E. J. Org. Chem., 1966, 31:226

27 Adiyama M, Khanapure S P, Hwang S W, Rokach J. Tetrahedron Lett. 1995, 36:7367

28 Acton E M, Ryan K J, Goodman L J. Am. Chem. Soc., 1964, 86:5352

29 Williams N R. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1970, 25:109

30 Schwarz J C P. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1973, 505

31 Charalambous G, Percival E J. Chem. Soc., 1954, 2443

32 Wright J A, Taylor, N F. Carbohydr. Res., 1966～1967, 3:333

33 Buchanan J G, Schwatz J C P. J. Chem. Soc., 1962, 4770

34 Pigman. W, Horton.D. The Carbohydrates. Vol. 1B. New York: Academic Press, 1980,761

35 Hanessian, S. Adv. Carbohydr. Chem., 1966, 21, 143

36 Butterworth R F, Hanessian S. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1971, 26:279

37 Jones K, Wood W W. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1988, 999

38 Noller C R, Hearst P. J. J. Am. Chem. Soc., 1948, 70:3955

39 Hedgley E J, Overend W G, Rennie R A C. J. Chem. Soc., 1963, 4701

40 Barnett J E G. Adv. Carbohydr. Chem., 1967, 22:177

41 Lawton B T, Szarek W A, Jones J K N. Carbohydr. Res., 1970, 14:255

42 Lawton B T, Szarek W A, Jones J K N. Carbohydr. Res., 1970, 15:397

43 Neumann W P. Synthesis, 1987, 665

44 Arita H., Ueda N, Matsushima Y. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1972, 45:567

45 Binkley R W. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1981, 38:105

46 Barton D H R, Stick R V. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1975, 1773

47 Lin T-H, Kovac P, Glaudemans C P. J. Carbohydr. Res., 1989, 188:228

48 Barton D H R, McCombie S W. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1975, 1574

49 Hartwig W. Tetrahedron, 1983, 39:2609

50 Carlson E E, Kiessling L L. J. Org. Chem., 1986, 51:2613

51 Limbach H H, Hennig J, Kendrick R. J. Am. Chem. Soc., 1983, 105:4059

52 Barton D H R, Jaszberenyi J C. Tetrahedron Lett., 1989, 30:2619

53 Rasmussen J R, Slinger C J, Kordish R J, Newman-Evans D D. J. Org. Chem., 1981, 46:4843

54 McCombie S W. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1971, 1718

55 Seifert J, Unverzagt C. Tetrahedron Lett., 1996, 37:6527

56 Collins P M, Munasinghe V R Z. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1977, 927

57 Klausener A, Beyer G, Leismann H. et al Tetrahedron, 1989, 45:4989

58 Thiem J, Meyer B. Chem. Ber., 1980, 113:3067

59 Prugh J D, Deana A A. Tetrahedron Lett., 1982, 23:281

60 Barrette E P, Goodman L. J. Org. Chem., 1984, 49:176

61 Tsuchiya T, Nakamura F, Umezawa S. Tetrahedron Lett., 1979, 20:2805

62 Horton D, Weckerle W, Odier L. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1977, 1564

63　Koll P, Rennecke R W, Heyns K. Chem. Ber., 1976, 109:2537
64　Chiba T, Tejima S. Chem. Pharm. Bull., 1979, 27:2838
65　Pelyvas I, Sztaricskai F, Szilagyi L. et al Carbohydr. Res., 1979, 76:79
66　Claude Monneret C C, Khuong-Huu Q. Carbohydr. Res., 1978, 65:35
67　Horton D. Top. Curr. Chem., 1990, 154:285
68　Roush W R, Brown R J. J. Org. Chem., 1983, 48:5093
69　Pigman.W,Horton.D. The Carbohydrates Vol. 1B. New York: Academic Press, 1980,644
70　Adachi T, Yamada Y, Inoue I. Synthesis, 1977, 45
71　Bartra M, Urpi F, Vilarrasa J. Tetrahedron Lett., 1987, 28:5941
72　Njara Rakotomanomana J M L, Pavia A A. Carbohydr. Res., 1990, 197:318
73　Cramer F D. Methods Carbohydr. Chem., 1962, 1:242
74　Barford A D, Richardson A C. Carbohydr. Res., 1970, 14:231
75　Wolfrom M L, Otani S. Carbohydr. Res., 1986, 153:150
76　Nicolaou K C, Daines R A, Ogawa Y. J. Am. Chem. Soc., 1987, 109:2821
77　Zu Reckendorf W M, Wassiliadou-Micheli N. Chem. Ber., 1974, 107:1188
78　Knapp S, Kukkola P J, Sharma S. et al J. Org. Chem., 1990, 55:5700
79　Cerny I., Trnka T, Cerny M. Collect. Czech. Chem. Commun., 1983, 48:2386
80　Jacobsen S. Acta Chem. Scand., 1988, 42B: 605
81　Nicolaou K C, Randall J L, Chucholowski A. J. Am. Chem. Soc., 1986, 108: 2466
82　Tompkins T E, Gross P H. J. Org. Chem., 1982, 47:2691
83　Malik A, Kazmi N-H, Khan A Q, Ahmad Z. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1987, 1073
84　Baer H H. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1969, 24:67
85　Baer H H. Methods Carbohydr. Chem., 1972, 6:245
86　Lichtenthaler F W, Nakagawa T, El-Scherbiney A. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1967, 6:568
87　Watanabe K A, Beranek J, Friedman H A, Fox J J. J. Org. Chem., 1965, 30:2735
88　Lichtenthaler F W. Top. Curr. Chem., 1970, 14:556
89　Baer H H, Neilson T, Rank W. Can. J. Chem., 1967, 45:991
90　Baer H H, Ong K S. Can. J. Chem., 1968, 46:2511
91　Guthrie R D, Johnson L F. J. Chem. Soc., 1961, 4166
92　Lemieux R U, Nagabhushan T L. Can. J. Chem., 1968, 46:401
93　Lemieux R U, Ratcliffe R M. Can. J. Chem., 1979, 57:1244
94　Arnarp J, Lonngren J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1981, 2070
95　Hashimoto H, Aroki K, Saito Y. Bull. Soc. Chem. Jpn., 1986, 59:3131
96　Paulsen H, Lorentzen J P, Kutschker W. Carbohydr. Res., 1985, 136:153
97　Ingolf Dyong G S, Lam-Chi Q, Friege H. Carbohydr. Res., 1979, 68:257
98　Perry M B. Methods Carbohydr. Chem., 1976, 7:29
99　Pauls H W, Fraser-Reid B. Carbohydr. Res., 1986, 150:111
100　Pelyvas I, Hasegawa A, Whistler R L. Carbohydr. Res., 1986, 146:193
101　Andersson R, Gouda I, Larm O. et al Carbohydr. Res., 1985, 142:141
102　Lemieux RU, James K, Nagabhushan T L. Can. J. Chem., 1973, 51:33
103　Hanessian S. Tetrahedron Lett., 1967, 1549

104　Hanessian S. Methods Carbohydr. Chem., 1972, 6:208
105　Hasegawa A, Whistler R L. Glycoconjugate J., 1984, 4:313
106　Horton D. Am. Chem. Soc. Symp. Ser., 1976, 39:90
107　Gouda I, Larm O. J. Carbohydr. Chem., 1988, 7:701
108　Pelyvas I, Hasegawa A. J. Carbohydr. Chem., 1988, 7:359
109　Kohn A, Schmidt R R. Liebigs Ann. Chem., 1985, 775
110　Williams J M. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1975, 31:9
111　Gouda I, Larm O, Moshuzzaman M. Acta Chem Scand., 1983, 37B:72
112　Gurjar M K, Patil V J, Yadav J S, Rama Rao A V. Carbohydr. Res., 1984, 129:267
113　Tartler D, Stockl P. J. Chem. Soc., 1963, 5288
114　Weidman H, Tartler D, Stockl P. et al Carbohydr. Res., 1973, 29:135
115　Horton D. Methods Carbohydr. Chem., 1972, 6:282
116　Lemieux R U, Driguez H. J. Am. Chem. Soc., 1975, 97:4063
117　Srivastava V K. Carbohydr. Res., 1982, 103:286
118　Nakabayashi S, Warren C D, Jeanloz R W. Carbohydr. Res., 1986, 150:C7
119　Banoub J, Boullanger P, Lafont D. Chem. Rev., 1992, 92:1167
120　Paulsen H, Todt K. Adv. Carbohydr. Chem., 1968, 23:115
121　Klemer A, Hofmeister U, Lemmes R. Carbohydr. Res., 1979, 68:391
122　Iida H, Yamazaki N, Kibayashi C. J. Org Chem., 1987, 52:3337
123　Yamamoto H, Inokawa S. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1984, 42:135
124　Pigman.W, Horton.D. The Carbohydrates. Vol. 1B. New York: Academic Press, 1980,799
125　Cimino G, Crispino A, De Stefano S. Experrientia, 1986, 43:1301
126　Capon R J, MacLeod J K. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1987, 1200
127　Nicolaou K C, Ramphal J Y. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1991, 30:1087
128　Lee M. D, Ellestad G A, Borders D B. Acc. Chem. Res., 1991, 24:235
129　Trimnell D, Stout E I, Doane W M. J. Org Chem., 1975, 40:1337
130　Varela O, Cicero D, De Lederkremer R M. J. Org Chem., 1989, 54:1884
131　Freudenberg K, Wolf A. Chem. Ber., 1927, 60:232
132　Cerny M, Pacaic J. Collect. Czech. Chem. Commun., 1956, 21:1003
133　von Itzstein M, Jenkins M J, Mocerino M. Carbohydr. Res., 1990, 208:287
134　Jamieson N C, Brown R K. Can. J. Chem., 1961, 39:1765
135　Whistler R L, Lake W C. Methods Carbohydr. Chem., 1972, 6:286
136　Guthrie R D, Murphy D. J. Chem. Soc., 1965, 6666
137　Igarashi K, Honma T. J. Org. Chem., 1970, 35:606
138　Matsuura K, Maeda S, Murai T. Tetrahedron Lett., 1970, 2869
139　Somsak L, Ferrier R. J. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1991, 49:37
140　Tsuda Y, Konemitsu K, Kakinoto K. Chem. Pharm. Bull., 1987, 35:2148
141　Laak K V, Scharf H. -D. Tetrahedron Lett., 1989, 30:4505
142　Christensen J E, Goodman L. J. Am. Chem. Soc., 1961, 83:3827
143　Foster A B, Duxbury J M, Inch T D, Webber J M. Chem. Commun. (London), 1967, 881
144　Tsuda Y, Konemitsu K, Kakinoto K. J. Chem. Soc. C, 1966, 2366

145 Berrang B, Horton D. J. Chem. Soc. Chem. Commun. D, 1970, 1038
146 Bethel G S, Ferrier R J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1973, 1400
147 Lambert J B, Wharry S M. J. Org. Chem., 1981, 46:3193
148 Szarek W A. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1973, 28:225
149 Penglis A A E. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1981, 38:195
150 Tsuchiya T. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1990, 48:91
151 Stevens C L, Blumbergs P, Otterbach D H. J. Org. Chem., 1966, 31:2817
152 Helferich B, Voclc M. Chem. Ber., 1941, 74:1807
153 Jones J K N, Thompson J L. Can. J. Chem., 1957, 35:955
154 Doboszewski B, Hay G W, Szarek W A. Can. J. Chem., 1987, 65:412
155 Foster A B, Webber J M. Carbohydr. Res., 1967, 5:292
156 Su T L, Klein R S, Fox J J. J. Org. Chem., 1982, 47:1506
157 Su T L, Klein R S, Fox J J. J. Org. Chem., 1981, 46:1790
158 Reist E J, Holton S L. Carbohydr. Res., 1966, 2:181
159 Hanessian S, Plessas N R. J. Org. Chem., 1969, 34:2163
160 Gelas J. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1981, 39:71
161 Hanessian S, Plessas N R. J. Org. Chem., 1969, 34:1035
162 Hanessian S, Plessas N R. Org. Synth., 1985, 65:243
163 Chana J S, Collins P M, Famia F, Peacock D J. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1988, 94:272
164 Anisuzzaman A K M, Whistler R L. Carbohydr. Res., 1978, 61:511
165 Whistler R L, Anisuzzaman A K M. Methods Carbohydr. Chem., 1980, 8:227
166 Verheyden J P H, Moffatt J G. J. Org. Chem., 1972, 37:2289
167 Haylock C R, Melton L D, Slessor K N, Tracey A S. Carbohydr. Res., 1971, 16:375
168 Kunz H, Schmidt P. Liebigs Ann. Chem., 1982, 1245
169 Hannelore V, Brandstetter H, Zbiral E. Helv. Chim. Acta, 1980, 63:327
170 Garregg P J, Samuelsson B. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1980, 2866
171 Abram T S, Baker R, Exon C M. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1982, 285
172 Garegg P J. Pure Appl. Chem., 1984, 56:845
173 Hanessian S, Ponpipom M M, Lavallee P. Carbohydr. Res., 1972, 24:45
174 Hanessian S, Lavallee P. Methods Carbohydr. Chem., 1976, 7:49
175 Kochetkov N K, Usov N I. Tetrahedron, 1963, 19:973
176 Verheyden J P H, Moffatt J G. J. Org. Chem., 1970, 35:2319
177 Hanessian S. Methods Carbohydr. Chem., 1972, 6:190
178 Back T G, Barton D H R, Rao B L. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1977, 1715
179 Somawardhana C W, Brunngraber E G. Carbohydr. Res., 1981, 94:C14
180 Card P J. J. Org. Chem., 1983, 48, 393:4734
181 MacDonald F E, Danishefsky S J. J. Org. Chem., 1992, 57:7001
182 Korytnyk W, PetrieIII C R. Tetrahedron, 1982, 38:2547
183 An S-H, Bobek M. Tetrahedron Lett., 1986, 27:3219
184 Secrist J A, Wu S-R. J. Org. Chem., 1979, 44:1434
185 Garreg P J, Gotthammar B. Carbohydr. Res., 1977, 58:345

186　Yoshimura J, Yasumori T, Kondo T. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1984, 57:2535

187　Sato K, Kubo N, Takada R. Chem. Lett., 1988, 1703

188　Gallagher T F, Horton D. Carbohydr. Res., 1983, 116:227

189　Ferrier R. J. Adv. Carbohydr. Chem., 1965, 20:67

190　Bernet B, Vasella A. Helv. Chim. Acta, 1979, 62:1990

191　Bernet B, Vasella A. Helv. Chim. Acta, 1984, 67:1328

192　Fuerstner A, Weidmann H. J. Org. Chem., 1989, 54:2307

193　Tatsuta K, Fujimoto K, Umezawa S. Carbohydr. Res., 1977, 54:85

194　Fuerstner A, Weidmann H. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1989, 28:969

195　Audin C, Lancelin J.-M, Beau J.-M. Tetrahedron Lett., 1988, 29:3691

196　De Mesmaeker A, Hoffmann P, Ernst B. Tetrahedron Lett., 1989, 30:57

197　Su T L, Watanabe K A, Fox J K. J. Med. Chem., 1986, 29:151

198　James S P, Smith F, Stacey M. J. Chem. Soc., 1946, 625

199　Wiggins L F. Methods Carbohydr. Chem., 1963, 2:188

200　Szeja W. Carbohydr. Res., 1986, 158:245

201　John F L. Aust. J. Chem., 1980, 33:1021

202　Guthrie R D, Liebmann J A. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1974, 650

203　Szeja W. Carbohydr. Res., 1988, 183: 135

204　Capek K, Jary J. Collect. Czech. Chem. Commun., 1966, 31:315

205　Tsukuda Y, Sato T, Shiro M. J. Chem. Soc. B, 1969, 377

206　Ackab S, Das B C. Synth. Commun., 1982, 12:931

207　Guthrie R D, Jenkins I D. Aust. J. Chem., 1981, 34:1997

208　Guthrie R D, Jenkins I D, Yamasaki R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1981, 2328

209　Ferrier R. J. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1969, 24:199

210　Buchanan J G, Oakes E M. Carbohydr. Res., 1965, 1:242

211　Levene P A, Raymono A L. J. Biol. Chem., 1933, 102:331

212　Fleet C W J, Son J C, Hamor T A. Tetrahedron Lett., 1988, 29:1449

213　Buchanan J G, Oakes E M. Tetrahedron Lett., 1964, 2013

214　Defaye J. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1970, 25:181

215　Lewis B A, Smith F, Stephen A M. Methods Carbohydr. Chem., 1963, 2:172

216　Kovac P, Yeh H J C, Jung G J. Carbohydr. Chem., 1987, 6:423

217　Peat S, Wiggzne L F. J. Chem. Soc., 1938, 1088

218　Haworth W N, Jackson J, Smite F. J. Chem. Soc., 1940, 620

219　Defaye J, Ratovelomanana V. Carbohydr. Res., 1971, 17:57

220　Defaye J, Horton D, Muesser M. Carbohydr. Res., 1971, 20:305

221　Defaye J, Horton D. J. Chem. Soc. C, 1969, 2263

222　Kou P, Komander H, Turgen K. Chem. Ber., 1980, 113:3919

223　Wiggins L F. Adv. Carbohydr. Chem., 1950, 5:191

224　Soltzberg S. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1970, 25:229

225　Lemieux R U. Can. J. Chem., 1951, 29:1079

226　Ness R K, Fletcher H G, Hudson C S. J. Am. Chem. Soc., 1951, 73:3742

227 Stross P, Hemmer R. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1991, 49:93
228 Wiggins L F. J. Chem. Soc., 1947, 1403
229 Hicks D R, Fraser-Reid B. Can. J. Chem., 1974, 52:3367
230 Mills J A. Adv. Carbohydr. Chem., 1955, 10:1
231 Heyns K, Trautwezn W-P, Paulsen H. Chem. Ber., 1963, 96:3195
232 Lemieux R U, Meinnes A G. Can. J. Chem., 1960, 38:136
233 Buss D H, Hall L D, Hough L. J. Chem. Soc., 1965, 1616
234 Bashford V G, Wiggins L F. J. Chem. Soc., 1950, 371
235 Brimacombe J S. Top. Curr. Chem., 1970, 14:367
236 Stevens C L, Glinski R P, Taylor K G. J. Am. Chem. Soc., 1966, 88:2073
237 Austin P W, Buchanan J G, Saunders R M. J. Chem. Soc. C, 1967, 372
238 Yoshimura J. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1984, 42:69
239 Watson R R, Orenstein N S. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1975, 31:135
240 Ferrier R J. J. Chem. Soc., 1962, 3544
241 Aylett B J , Harris M M. Progress in Stereochemistry. Vol. 4 London: Butterworths, 1969,43
242 Gorin P A J, Perlin A S. Can. J. Chem., 1958, 36:480
243 Ezekiel A D, Overend W G, Williams N R. Carbohydr. Res., 1971, 20:251
244 Paulsen H, Redlich H. Chem. Ber., 1974, 107:2992
245 Giese B. Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds. Oxford: Pergoman Press, 1986
246 Giese B, Antonio J, Witzel T. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1984, 23:69
247 Curran P D. Synthesis, 1988, 417:489
248 Keck G E, Enholm E J, Wiley M R. Tetrahedron, 1985, 41:4079
249 Giese B. Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds. Oxford: Pergoman Press, 1986,62
250 Ferrier R J, Petersen P M. Tetrahedron, 1990, 46:1
251 Rosenthal A, Nguyen L B. J. Org. Chem., 1969, 34:1029
252 Durette P L. Carbohydr. Res., 1982, 100:C27
253 Hicks D R, Fraser-Reid B. Can. J. Chem., 1975, 53:2017
254 Inch T D, Lewis G. J. Carbohydr. Res., 1970, 15: 1
255 Parker K A, Babine R E. Tetrahedron Lett., 1982, 23:1763
256 Tulshian D B, Tsang R, Fraser-Reid B. J. Org. Chem., 1984, 49:2347
257 Dickson J K, Tsang R, Llera J M, Fraser-Reid B. J. Org. Chem., 1989, 54:5350
258 Tulshian D B, Fraser-Reid B. Tetrahedron, 1984, 40:2083
259 Fraser-Reid B, Tulshian D B, Tsang R. Tetrahedron Lett., 1984, 25:4579
260 Karolczak S, Walker D C. Can. J. Chem., 1978, 56:1836
261 Cheung H T A, Watson T R, Lee S M. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1986, 61
262 Rickk W, Winkler, E K, Hawley D M. Helv. Chim. Acta 1972, 55:467
263 Kitomura K. Chem. Lett., 1973, 789
264 Kupchan S M, Komoda Y, Court W A. J. Am. Chem. Soc., 1972, 94:1353
265 Hanessian S, Roy R. J. Am. Chem. Soc., 1979, 101:5839

266　Buttzrworth R F, Hanessian S. Synthesis, 1971, 70
267　Haines A H. Methods for the Oxidation of Organic Compounds. London: Academic Press, 1988
268　Pigman W, Horton D. The Carbohydrates. Vol. 1B. New York: Academic Press, 1980, 1013
269　Buttzrworth R F, Hanessian S. Synthesis, 1981, 165
270　Holder N L. Chem. Rev., 1982, 82:287
271　Baker B R, Buss D H. J. Org. Chem., 1965, 30:2304
272　Jones G H, Moffatt J G. Methods Carbohydr. Chem., 1972, 6:315
273　Brimacombe J S, Bryan J G H, Husain A. et al Carbohydr. Res., 1967, 3:318
274　Yamamoto Y, Sato K. Chem. Lett., 1977, 1327
275　Trahnovsky W S. Oxidation in Organic Chemistry . Vol. B. New York: Academic Press, 1973, 177
276　Beynon P J, Collins P M, Doganges P T. J. Chem. Soc. C, 1966, 1131
277　Griffith W P, Ley S V, Whitcombe G P, White A D. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1987, 1625
278　Collins P M, Doganges P T, Overend W G. Carbohydr. Res., 1969, 11:199
279　Lawton B T, Szarek W A, Jones J K N. Carbohydr. Res., 1969, 10:456
280　Yamashita M, Long P T, Inokawa S. Carbohydr. Res., 1980, 84:35
281　Collins J C, Hess W W, Frank F J. Tetrahedron Lett., 1968, 3363
282　Ratcliffe R, Rodehorst R. J. Org. Chem., 1970, 35:4000
283　Garegg P J, Samuelsson B. Carbohydr. Res., 1978, 67:267
284　Arrick R E, Baker D C, Horton D. Carbohydr. Res., 1973, 26:441
285　Kleemann A. Synthesis, 1982, 245
286　Herscovici J, Egron M-J, Antonakis K. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1982, 1967
287　Antonakis K. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1984, 42:227
288　Andersson F, Samuelsson B. Carbohydr. Res., 1984, 129:C1
289　Clode D M, Horton D. Carbohydr. Res., 1970, 14:405
290　Binkley R W. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1981, 38:105
291　den Drijver L, Holzapfel C W, Koekemoer J M. et al Carbohydr. Res., 1986, 155:141
292　Horton D, Weckerle W. Carbohydr. Res., 1975, 44:227
293　Heyns K, Paulsen H. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1962, 17:169
294　Heyns K, Koll P. Methods Carbohydr. Chem., 1972, 6:342
295　Brimacombe J S, Cook M C, Tucker L C N. J. Chem. Soc., 1965, 2292
296　Williams DT, Jones J K N. Can. J. Chem., 1965, 43:955
297　Wolfrom M L, Hanessian S J. Org. Chem., 1962, 27:1800
298　Kondo Y. Carbohydr. Res., 1973, 30:386
299　Horton D, TindallJr C G. Carbohydr. Res., 1970, 15:215
300　Flaherty B, Overend W G, Williams N R. J. Chem. Soc. C, 1966, 398
301　Csuk R, Furstner A, Weidmann H. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1986, 775
302　King R D, Overend W G, Wells J, Williams N R. Chem. Commun. (London), 1967, 726
303　Flaherty B, Nahar S, Overend W G. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1973, 632
304　Fraser-Reid B, Tsang R, Tulshian D B, Sun K M. J. Org. Chem., 1981, 46:3764
305　Collins PM, Overend WG. J. Chem. Soc., 1965, 3448
306　Lichtenthaler F.W, Jarglis P. Chem. Ber., 1980, 113:489

307 Slessor K N, Tracey A S. Can. J. Chem., 1969, 47:3989
308 March J. Advanced Organic Chemistry. 4th Edn. New York: Wiley, 1991,367
309 Brandange S, Dahlman O. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1983, 1324
310 Caruthers W. Some Modern Methods of Organic Synthesis. 3rd Edn. Cambridge: Cambridge University Press, 1986,12
311 Tsang R, Fraser-Reid B. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1984, 60
312 Chapleur Y. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1983, 141
313 Hanessian S, Pougny J-R, Boessenkool I K. Tetrahedron, 1984, 40:1289
314 Brandange S, Dahlman O. Liebigs Ann. Chem., 1987, 759
315 Haines A H. Carbohydr. Res., 1972, 21:106
316 Zu Reckendorf W M. Methods Carbohydr. Chem., 1972, 6: 129
317 Collins P M, Gupta P, Lyer R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1972, 1670
318 Collins P M, Gupta P. J. Chem. Soc. C, 1971, 1960, 1965
319 Collins P M, Travis A S. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1980, 779
320 Collins P M, Farnza F, Travis A S. J. Chem. Res. (S), 1979, 266
321 Collins P M, Gupta P, Travis A S. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1980, 277
322 Collins P M, Iyer R, Anthony S. J. Chem. Res. (S), 1978, 446
323 Collins P M, Oparaeche N N, Whitton B R. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1974, 292
324 Collins P M, Famia F. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1985, 575
325 Collins P. M, Famia F, Oparaeche N N. et al J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1985, 1038
326 Collins P M, Munasinghe V R N. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1977, 2423
327 Crawford T C, Crawford S A. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1980, 37:79
328 Reickstein T, Grussner A, Uppenauer S. Helv. Chim. Acta, 1934, 17:510
329 Vestling C S, Rebstock M C. J. Biol. Chem., 1944, 152:585
330 Unger F M. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1981, 38:323
331 Sugai T, Shen G J, Ichikawa Y, Wong C H. J. Am. Chem. Soc., 1993, 115:413
332 Schauer R. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1982, 40:131
333 DeNinno M P. Synthesis, 1991, 583
334 Kim M J, Hennen W J, Wong C H. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110:6481
335 Kim E, Gordon D M, Schmid W, Whitesides G M. J. Org. Chem., 1993, 58:5500
336 Gordon D M, Whitesides G M. J. Org. Chem., 1993, 58:7937
337 Heyns K, Paulsen H. Adv. Carbohydr. Chem., 1962, 17:169
338 Davis N J, Flitsch S L. Tetrahedron Lett., 1993, 34:1181
339 Jacquinet J C, Sinay P. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1985, 259
340 Nakahara Y, Ogawa T. Carbohydr. Res., 1988, 173:306
341 Jacquinet J C, Sinay P. Carbohydr. Res., 1987, 159:229
342 McDonald C E, Nice L E, Shaw A W. Tetrahedron Lett., 1993, 34:2741
343 Bollenback G N, Long G W, Lindquist J A. J. Am. Chem. Soc., 1955, 77:3310
344 Keglevic D. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1979, 36:57
345 Ireland R E, Norbeck D W. J. Am. Chem. Soc., 1985, 107:3279
346 W Pigman , D Horton. The Carbohydrates. Vol. 1B. New York: Academic Press, 1980,843

347 M F Ansell. Rodd's Chemistry of Carbon Compounds. Vol. 1F, G Supplement. Amsterdam: Elsevier, 1983
348 Shull BK, Wu Z, Koreeda M. J. Carbohydr.Chem., 1996, 15:955
349 Csuk R, Furstner A, Glanzer B I, Weidmann H. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1986, 1149
350 Ireland R E, Thaisrivongs S, Vanier N, Wilcox C S. J. Org. Chem., 1980, 45:48
351 Eitelman S J, Hall R H, Jordaan A. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1978, 595
352 Fernandez-Mayoralas A, Marra A, Sinay P. Tetrahedron Lett., 1989, 30:2537
353 Fernandez-Mayoralas A, Sinay P. Carbohydr. Res., 1989, 188:81
354 Wittman M D, Halcomb R L, Dannishefsky S J. et al J. Org. Chem., 1990, 55:1979
355 Heyns K, Hohlweg R. Chem. Ber., 1978, 111:1632
356 Kudelska W, Michalska M. Tetrahedron, 1981, 37:2989
357 Patroni J J, Stick R V, Matthew D. Aust. J. Chem., 1989, 42:2127
358 Blair M G. Adv. Carbohydr. Chem., 1954, 9:97
359 Lemieux R U, Lineback D R. Can. J. Chem., 1965, 43:94
360 Ferrier R J, Sankey G H. J. Chem. Soc. C, 1966, 2339
361 Hughes N A. Carbohydr. Res., 1972, 25:242
362 Dax K, Vyplel H. Carbohydr. Res., 1987, 162:13
363 Wood H B, Fletcher H G. J. Am. Chem. Soc., 1957, 79:3234
364 Petit J-M, Paquet F, Beau J-M. Tetrahedron Lett., 1991, 32:6125
365 Sabesan S, Neira S. J. Org. Chem., 1991, 56:5468
366 Bolitt V, Mioskowski C, Lee S G, Falck J R. J. Org. Chem., 1990, 55:5812
367 Laupichler L, Sajus H, Thiem J. Synthesis, 1992, 1133
368 Thiem J, Karl H, Schwetner J. Synthesis, 1978, 696
369 Lemieux R U, James K, Nagabhushan T L. Can. J. Chem., 1973, 51, 7:33
370 Paulsen H, Lorentzen J P. Carbohydr. Res., 1984, 133:C1
371 Lafont D, Guilloux P, Descotes G. Carbohydr. Res., 1989, 193:61
372 Halcomb R L, Danishefsky S J. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111:6661
373 Jaurand G, Beau J-M, Sinay P. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1981, 572
374 Roush W R, Lin X F. J. Org. Chem., 1991, 56:5740
375 Grewal G, Kaila N, Franck R W. J. Org. Chem., 1992, 57:2084
376 Beau J-M, Sinay P. Pure Appl. Chem., 1978, 50:1343
377 Lichtenthaler F W, Jarglis P. Chem. Ber., 1980, 113, 489
378 Lichtenthaler F W, Runninger S, Jarglis P. Liebigs Ann. Chem., 1989, 1153
379 Rosenthal A, Ratcliffe M. Can. J. Chem., 1976, 54:91
380 Brimacombs J M, Evans M E, Webber J M. Carbohydr. Res., 1967, 4:239
381 Matsuura K, Araki Y, Ishido Y. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1972, 45:3496
382 Chmielewski M, Kaluza Z. J. Org. Chem., 1986, 51:2395
383 Ferrier R J, Middleton S. Chem. Rev., 1993, 93:2779
384 Franck R W, John T V. J. Org. Chem., 1983, 48:3269
385 Ferrier R J, Prasad N. J. Chem. Soc. C, 1969, 581
386 Grynkiewicz G. Carbohydr. Res., 1984, 128:C9

387 Macdonald S J F, McKenzie T C. Tetrahedron Lett., 1988, 29:1363
388 Ferrier R J, Prasad N. J. Chem. Soc. C, 1969, 570
389 Ferrier R J. Methods Carbohydr. Chem., 1972, 6:307
390 Canas-Rodriguez A, Martinez-Tobed A. Carbohydr. Res., 1979, 68:43
391 Lopez J C, Fraser-Reid B. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1992, 94
392 Feklhaber H-W, Snatzke G, Vlahov I. Liebigs Ann. Chem., 1987, 637
393 Herscovici J, Montserret R, Antonakis K. Carbohydr. Res., 1988, 176:219
394 Ferrier R J, Ponpipom M. J. Chem. Soc. C, 1971, 553
395 Guthrie R D, Irvine R W. Carbohydr. Res., 1980, 82:207
396 de Raadt A, Ferrier R, J. Carbohydr. Res., 1991, 216:93
397 Priebe W, Zamojski A. Tetrahedron, 1980, 36:287
398 Dunkerton L V, Adair N K, Eusky J M. et al J. Org. Chem., 1988, 53:845
399 Postema M H D. Tetrahedron, 1992, 48:8545
400 Heyns K, Park J I. Chem. Ber., 1976, 109:3262
401 Tulshian D B, Fraser-Reid B. J. Org. Chem., 1984, 49:518
402 Ichikawa Y, Isobe M, Konobe M, Goto T. Carbohydr. Res., 1987, 171:193
403 Herscovici J, Muleka K, Boumaiza L. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1990, 1995
404 Tulshian D B, Fraser-Reid B. J. Org. Chem., 1982, 47:3803
405 Dawe R D, Fraser-Reid B. J. Org. Chem., 1984, 49:522
406 Daves G D. Acc. Chem. Res., 1990, 23:201
407 Friesen R W, Sturino C F, Daljeet A K, Kolaszewska A. J. Org. Chem., 1991, 56:1944
408 Dubois E, Beau J M. Carbohydr. Res., 1992, 228:103
409 Friesen R W, Loo R W. J. Org. Chem., 1991, 56:4821
410 Rosenthal A, Richards C M. Carbohydr. Res., 1973, 31:331
411 Yamazaki T, Matsuda K, Sugiyama H. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1977, 1981
412 Garegg P J, Samuelsson B. Synthesis, 1979, 813
413 Barton D H R, Jang D O, Jaszberenyi J C. Tetrahedron Lett., 1991, 32:2569
414 Ferrier R J, Vethaviyasar N. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1973, 1791
415 Ferrier R J, Vethaviyasar N. Carbohydr. Res., 1977, 58:481
416 Ferrier R J, Vethaviyasar N. J. Chem. Soc. C, 1971, 1907
417 Radatus B, Fraser-Reid B. Can. J. Chem., 1972, 50:2909
418 Primeau J L, Anderson R C, Fraser-Reid B. J. Am. Chem. Soc., 1983, 105:5874
419 Paton R M, Young A A. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1991, 132
420 Brimacombe J S, Doner L W, Rollins A J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1972, 2977
421 Brimacombe J S, Doner L W, Rollins A J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1973, 1295
422 Ferrier R J. Helv. Chim. Acta, 1979, 62:2400, 2411
423 Ferrier R J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1979, 1455
424 Ali M H, Collins P M, Overend W G. Carbohydr. Res., 1990, 205:428
425 Marra A, Esnault J, Sinay P. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114:6354

第 4 章　糖的羟基的反应和产物

糖的羟基显示出很多与一般醇的羟基类似的化学性质。羟基能够被取代,得到醚、酯、缩醛等。羟基对彼此的影响是增加了共同的酸性,从而增加了它们在取代反应中的活性。环状化合物,大部分是缩醛,它们能由分子内的两个或三个羟基反应生成。例如,高碘酸盐能与 α-二醇络合,得到一个环状离子的中间物,此中间物能进一步地反应,发生 C—C 键的裂解。在本章中,除了讨论环状化合物二醇或三醇生成的醚、酯、缩醛外,还要讨论由单独的羟基所形成的这些衍生物。糖的缩水内醚是由同一分子内的两个羟基脱水而得,是分子内的醚,但是它们是通过氧的亲核试剂对分子内的碳原子进行攻击而得到的,如果这个碳原子是端基,所得到的化合物在第 2 章已讨论过,如果这个碳原子在其他位置,在第 3 章已讨论过。糖有多个不同羟基,正如所预期的一样,几个羟基的反应活性都不同,但问题的核心是它们相对的反应活性大小。这对制备特殊的取代物非常重要,因此,这里主要就是要解决羟基的相对反应性的问题。

我们所说的特殊取代的化合物是要借助于保护基的策略来完成的[1],这样的基团首先被选择性引入到特殊的羟基上,然后再用不同的保护基来修饰其余的羟基,再选择性移除特殊的羟基上的保护基,然后使特殊的羟基发生反应。通常在反应中要使用糖苷,它不仅保护了糖的端基碳,而且还能维持环的大小。糖苷通常是由氧的亲核试剂在端基进行取代来制备的,在第 2 章已讨论过,但是,有时糖苷也能由游离的端基上的羟基的烷基化来制备,这就是下面要讨论的。

选择性地引入保护基在糖化学中的重要性,不管怎么强调都不过分。

4.1　羟基的相对反应性[2]

由于存在着很多变数,不可能用不同的 *O*-取代的试剂,来给多羟基化合物中的不同的羟基的反应性排序。但是,也确实存在着一般的规则,用它们能指出在某些反应条件下,羟基反应的选择性。

选择性的、糖的酶促酰化反应以及脱除酰基的反应见 4.3.3 节。

4.1.1　端基羟基的选择性的 *O*-取代反应

这种取代反应能够产生各种产物,但是反应常常在开环-成环的可逆条件下进行,因此产物也常常具有不同的环的大小,而且会产生端基的异构体。因此这类反

应的应用性有限,但在特殊条件下仍然有用。

糖比相应的糖醇的酸性稍高,如 D-葡萄糖以及 D-葡萄糖醇的 pK_a 值在 18℃下分别为 12.43 和 13.57[3]。这是由于葡萄糖端基羟基的离解,受环上氧原子的间接稳定作用,变得容易得多。因此,葡萄糖的端基羟基能够在碱性条件下,选择性地进行 *O*-取代反应[2]。但这个选择性并不很明显,其选择性不如酸催化的端基碳原子反应的选择性。

在 25～30℃在 pH 9 的 D-葡萄糖碱性溶液中(碱催化的糖的反应见 2.1.7 节),慢慢滴加硫酸二甲酯,然后乙酰化、并脱乙酰基后,主要得到 β-D-葡萄吡喃糖的甲基苷,分离的产率为 35%[4]。β-D-葡萄吡喃糖的酸性稍高于 α-D-葡萄吡喃糖的酸性[3],正是部分地由于此,才有 β-糖苷化的选择性。此外,处于平伏键的羟基反应也使 β-取代更容易。进一步说,由平伏键羟基得到的氧的阴离子作为亲核试剂,由于与环上氧原子轨道的排斥作用,使其亲核性更大[5](见结构式**4.1**),正由于认识到这一点,Schmidt 提出了动力学的端基异构效应(kinetic anomeric effect)[6]。

4.1

当用 2-乙酰胺基-2-脱氧-4,6-*O*-苄叉基-D-葡萄吡喃糖**4.2** 为原料,与硫酸二甲酯在糖的氢氧化钠水溶液中反应时,选择性很好,相应的 β-糖苷**4.3** 得到了 70%的产率。令人惊奇的是,当把溶剂改为 DMSO 时,且把反应的混合物倾入冰水后,α-糖苷**4.4** 的产率达到 86%[7]。

4.3 ← Me_2SO_4, NaOH — **4.2** — Me_2SO_4, DMSO → **4.4**

Schmidt 研究组的工作表明,这个结果是由于在非质子溶剂如 DMSO 中,形成了特殊的金属离子的络合物[5]。当他们用叔丁醇钾在 THF 中与 2,3-*O*-异丙叉基-D-核糖**4.5** 反应时,生成了络合物**4.6**,这可由它与三氟甲磺酸酯(ROTf)反应,高产率的得到 β-核糖苷(或 β-连接的双糖)**4.7** 来证实。另外,对 5-三苯甲基醚**4.8**,它有一个大的三苯甲基阻止络合在分子的 β-一面发生,**4.8** 与氢化钠在 THF 中反应时,形成络合物**4.9**,由此络合物得到了高产率的 α-连接的糖苷**4.10**(见图 4.1)。

看来,在上面所述的 2-乙酰胺基-2-脱氧-4,6-*O*-苄叉基-D-葡萄吡喃糖(**4.2**)在 DMSO 的反应中,也应该是形成一个类似于**4.9** 的钠离子的络合物,从而活化了 α-甲基化的反应。这个反应的价值在于它能广泛应用于糖苷的合成,如 2,3,4,6-四-*O*-苄基-D-葡萄糖用钠离子处理,就生成络合物,最后导致生成 β-葡萄吡喃糖苷[5]。

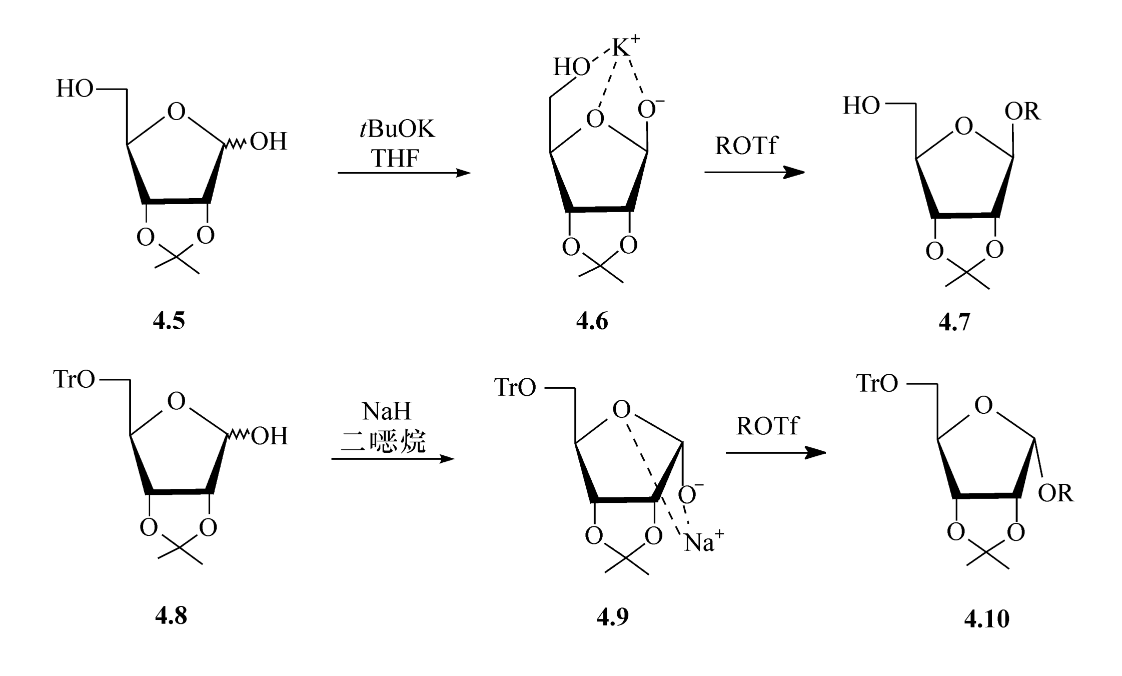


图 4.1　金属离子的络合对糖苷化选择性的影响

选择性的酰化能在端基发生，当在吡啶中用对硝基苯甲酰氯处理 α-L-岩藻糖 **4.11** 时，得到 54%产率的 β-酯 **4.12**[8]。

同时，也能在端基进行选择性的三氯乙酰基亚氨酯化，从而以它为原料进行分子内取代反应，得到环状的糖。例如，九糖 **4.13** 的端基就能进行选择性亚氨酯化，而相应的非还原端的 3-位羟基维持不变，得到 **4.14**（见图 4.2），该化合物可以在三甲基硅三氟甲磺酸酯（TMSOTf）的催化下，进行环化反应，得到环糊精的类似物[9]。

图 4.2　端基的选择性亚氨酯化

但是,不是所有的这类取代反应都选择在异头的端基碳上发生,例如,选择性的三苯甲基化和对甲苯磺酰化就发生在一级碳,而不是在异头的端基碳上。

4.1.2　在一级羟基上的 *O*-取代反应

如果撇开异头端基碳上的羟基,可以说一级羟基的活性要大于二级羟基的活性,因此能够进行一级羟基的、选择性的醚化或酯化。对位阻大的试剂,这个选择性就更明显。三甲基乙酰基氯、叔丁基二甲基硅氯、三苯基甲基氯以及对甲苯磺酰氯是常用的选择性一级羟基酯化、醚化的试剂。但是,必须注意的是,这些试剂也是能与二级羟基反应的,因此,选择性的一级羟基酯化、醚化试剂的用量要控制在仅仅是 1 个当量或多一点,同时反应的温度要低。

4.1.3　在二级羟基上的 *O*-取代反应

与环己烷化学的一般规律相一致,吡喃糖化合物中的平伏键的二级羟基,要比直立键的二级羟基反应活性高,如图 4.3 所示,它包括了在 $^{4}C_{1}$ 和 $^{1}C_{4}$ 两种构象的 D-甘露糖的化合物,在前一个构象中 C-2、C-3 的羟基分别处于直立键和平伏键(**4.15** 和 **4.16**),而在后一个构象中,两者的关系正好相反,C-2、C-3 的羟基分别处于平伏键和直立键(**4.17** 和 **4.18**)[10],当在吡啶中用对甲苯磺酰氯进行选择性对甲苯磺酰化时,都是处于平伏键的羟基被磺酰化。

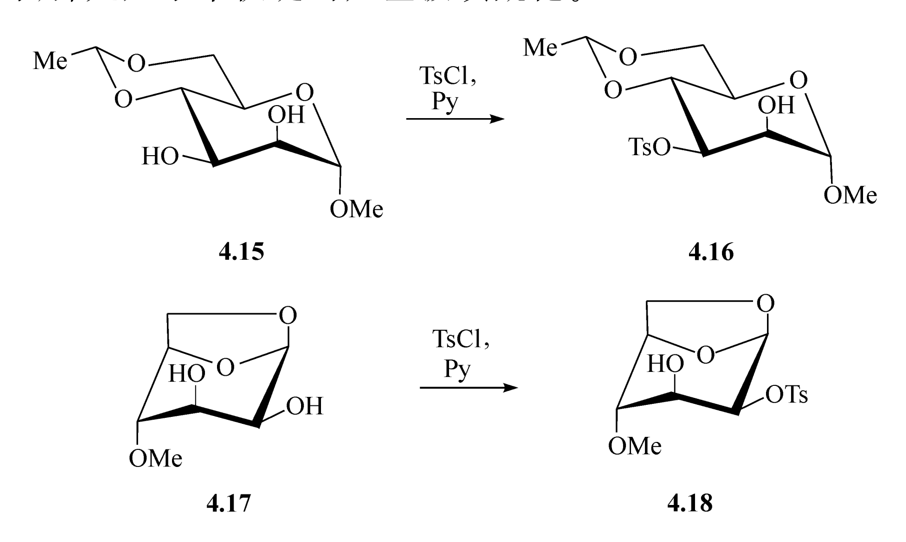


图 4.3　平伏键羟基的磺酸酯化

甘露糖 3-位羟基活性大,这在进行 4,6-*O*-苄叉基-α-D-甘露糖烯丙基苷 **4.19** 的选择性酰化,如苯甲酰化和乙酰化时,都非常明显,用近 1 个当量的苯甲酰氯或乙酰氯,可以很高产率地得到 3-位酰化的产物。如,4,6-苄叉化甘露糖烯丙基苷 **4.19** 可以高产率地转化为 3-位苯甲酰化的产物 **4.20** 和 3-位乙酰化的产物 **4.21**[11]。为了保证好的选择性,在实际操作时,可以用二氯甲烷为溶剂,其中加入

几个当量的吡啶，将部分保护的糖溶解在此溶液中。而苯甲酰氯或乙酰氯或乙酸酐也预先溶解在二氯甲烷中，用它们的稀释溶液滴加到有吡啶的糖的溶液中，这样操作比用纯吡啶为溶剂，更容易控制反应，选择性更好。

4,6-苄叉化甘露糖甲基苷**4.19a** 在进行选择性对甲苯磺酰化时，所得到的产物依赖于所用的条件，当在相转移（PTC）条件下进行时，选择在 2-位，得到**4.22**，而用吡啶为溶剂则选择在 3-位，得到**4.23**[12]。

4,6-位苄基化的甘露糖苷在进行选择性酰化时，规律与 4,6-位苄叉化的又不相同。例如，4,6-二-*O*-苄基-α-D-甘露糖甲基苷（**4.24**）的苯甲酰化，其选择性在 2-位，主要得到**4.25**，而在进行**4.24** 的选择性对甲苯磺酰化时，用吡啶为溶剂，主要得到 3-位的磺酰化，得到**4.28**；在相转移的条件下进行**4.24** 的选择性对甲苯磺酰化时，只得到 2-位的磺酰化的产物**4.27**[13]（见图 4.4）。

由图 4.4 中还可发现，用乙酸酐和吡啶为试剂，选择性地得到 3-乙酸酯**4.30**，而用乙酰氯和吡啶为试剂，则主要得到 2-乙酸酯**4.29**。

鼠李糖与甘露糖有类似的选择性，如 4-*O*-苯甲酰基-L-鼠李糖烯丙基苷**4.31** 的选择性苯甲酰化，同样得到 3-位苯甲酰化的产物**4.32**，而用氯代乙酰氯在吡啶中对**4.31** 进行选择性氯代乙酰化，也得到 3-位酰化的产物**4.33**[14]，而 4-*O*-苄基-L-鼠李糖甲基苷**4.34** 的选择性苯甲酰化，则得到 2-位苯甲酰化的产物**4.35**[15]（见图 4.5）。

进一步的规律化则比较困难，虽然我们也注意到，葡萄糖苷的 C-2 的羟基是其二级羟基中最活泼的，而 C-4 的羟基是惰性最大的。因此，当用 2 个当量的酰化卤试剂，在吡啶中处理 α-D-葡萄吡喃糖的甲基苷**4.36** 时，主要得到 2,6-二取代的化合物**4.37**，而三取代的主要产物是 2,3,6-三酯**4.38**，而用 6 个多当量的苯甲酰氯在吡啶中处理海藻糖（trehalose），也能得到 2,3,6-三苯甲酰化的海藻糖**4.40**[16]。但是对相应的 β-葡萄糖苷，选择性就变小，甚至相反。α-D-甘露吡喃糖的甲基苷**4.39** 的选择性与 α-D-葡萄吡喃糖甲基苷选择性类似，在用 4 个当量的苯甲酰氯在吡啶中处理**4.41** 时，也得到 2,3,6-三酯**4.42**[17]（见图 4.6）。

BzCl, Py

BnO BnO O OBz HO OMe

4.25 (82%)

BnO BnO O OH BzO OMe

4.26 (18%)

TsCl, Py

BnO BnO O OTs HO OMe

4.27 (28%)

BnO BnO O OH TsO OMe

4.28 (72%)

BnO BnO O OH HO OMe

4.24

TsCl, PTC

BnO BnO O OTs HO OMe

4.27

Ac_2O, Py

BnO BnO O OAc HO OMe

4.29 (14%)

BnO BnO O OH AcO OMe

4.30 (86%)

AcCl, Py

BnO BnO O OAc HO OMe

4.29 (77%)

BnO BnO O OH AcO OMe

4.30 (23%)

图 4.4　4,6-苄基化甘露糖的选择性酰化

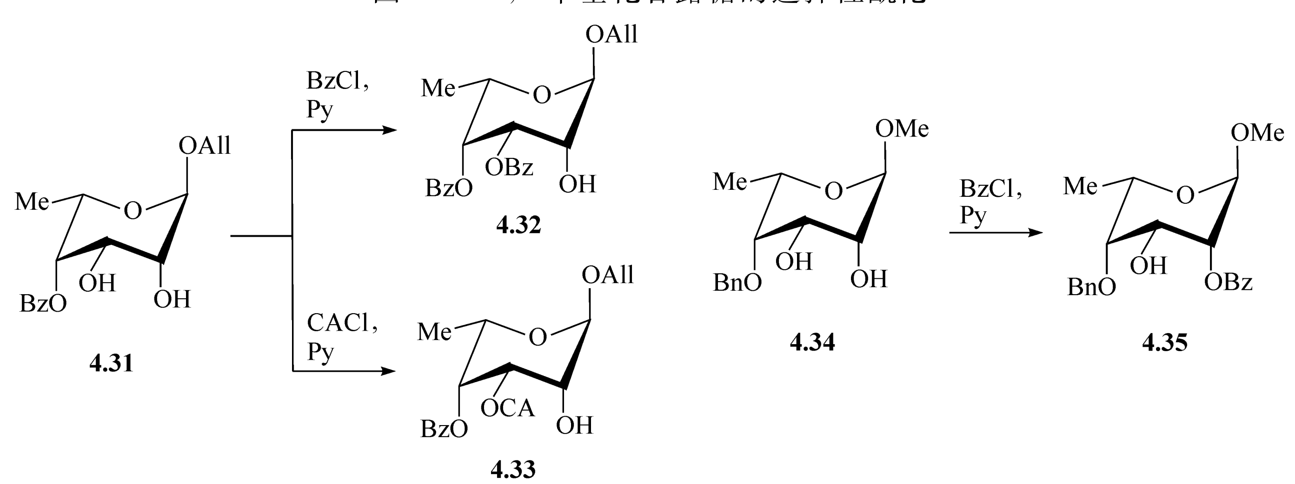


图 4.5　鼠李糖烯丙基苷和甲基苷的选择性酰化

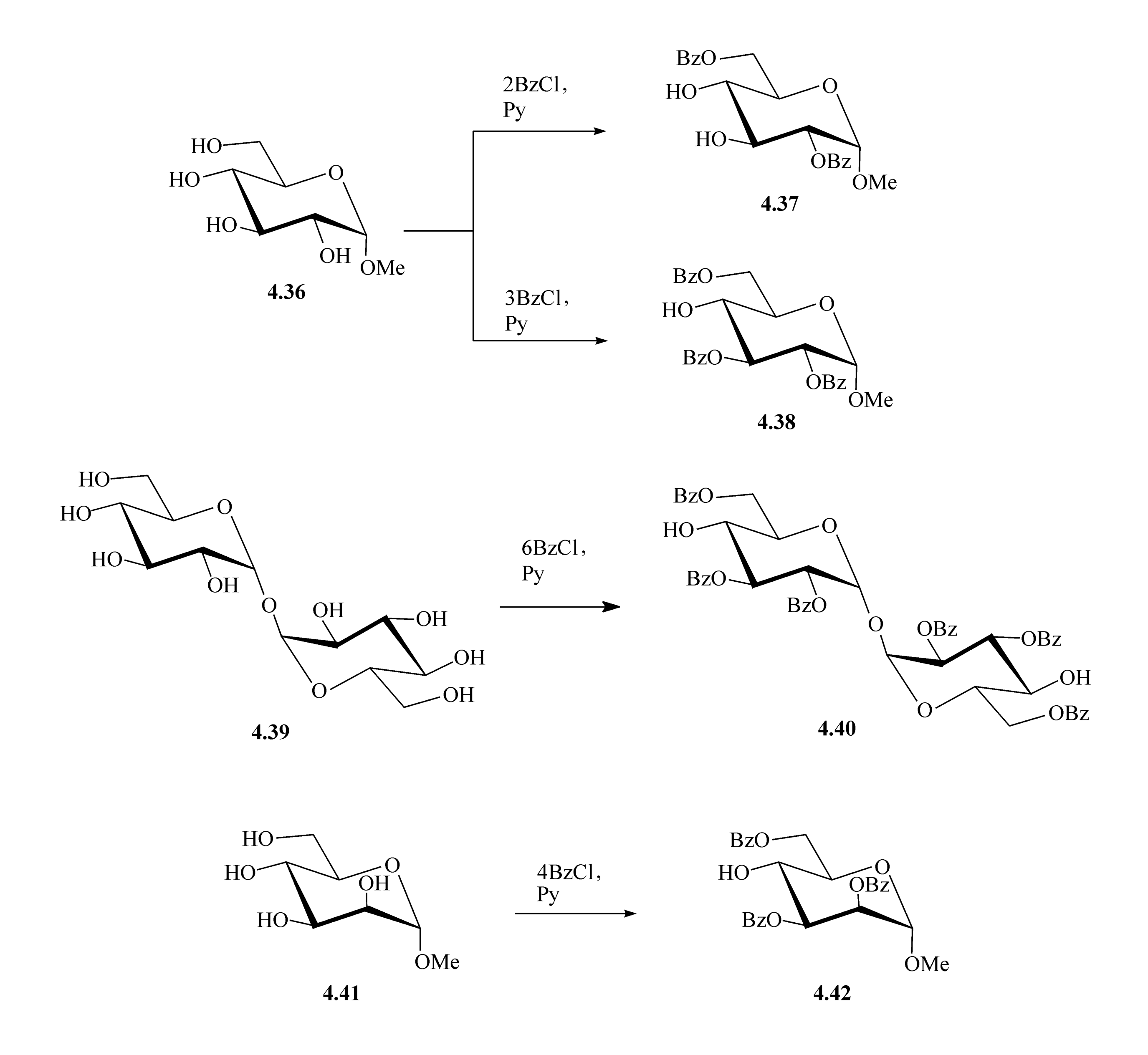


图 4.6　α-D-葡萄吡喃糖甲基苷和 α-D-甘露糖甲基苷的选择性苯甲酰化

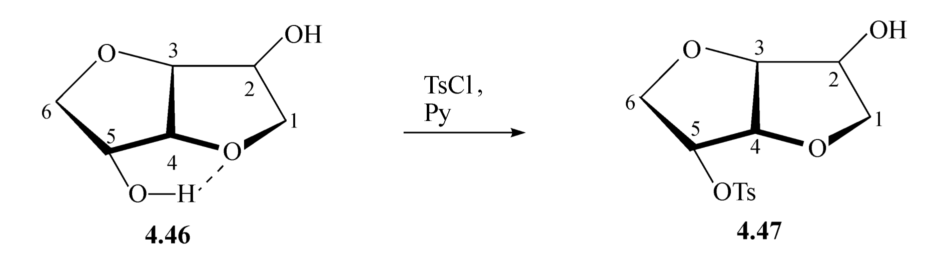
4,6-苄叉化葡萄糖苷的选择性酰化并不太明显,但 2-位的酯**4.44** 是主要产物,小心地加以分离,仍然可以使它在寡糖的合成中发挥重要作用[18]。

BzCl,
Py

4.43　　**4.44** 主产物　　+　　**4.45** 副产物

竞争的实验表明,4,6-苄叉化葡萄糖的 β-糖苷的 C-2 的羟基并不活泼,与在 α-糖苷中的情况完全不同。在 α-糖苷中 C-2 的羟基的活化是源于端基上的氧原子与 *O*-2 处于顺式的位置,此时端基上的氧就像一个分子内的碱催化剂,有助于

移除临近的 2-位羟基上的氢,使其得到活化。在进行 1,4∶3,6-二缩水-D-葡萄糖醇 **4.46** 的磺酰化时,也观察到近似的影响,在吡啶中用对甲苯磺酰氯与**4.46** 反应,磺酰化选择性地发生在位阻大的 C-5 的向内的羟基上[2]。



用 *N*-苯甲酰基咪唑作为酯化的试剂能增加苯甲酰化的选择性,这是因为这个试剂比苯甲酰氯更温和,反应速度慢。例如,用这个试剂进行 4,6-*O*-苄叉基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷(**4.48**)的苯甲酰化,几乎能定量地得到 2-苯甲酰基酯**4.49**,而用 β-半乳糖的类似物**4.50** 与此试剂反应,得到 3-苯甲酰基酯(**4.51**),这也是因为在半乳糖的分子中,活性的平伏键的 3-位羟基也与一个 4-位的直立键的氧原子为邻[19,20]。在 4,6-*O*-苄叉基-α-D-阿卓吡喃糖甲基苷(**4.52**)中,有两个直立键的羟基,当然也是 O-2 最有选择性[21],得到 2-位苯甲酰基酯**4.53**(见图 4.7)。

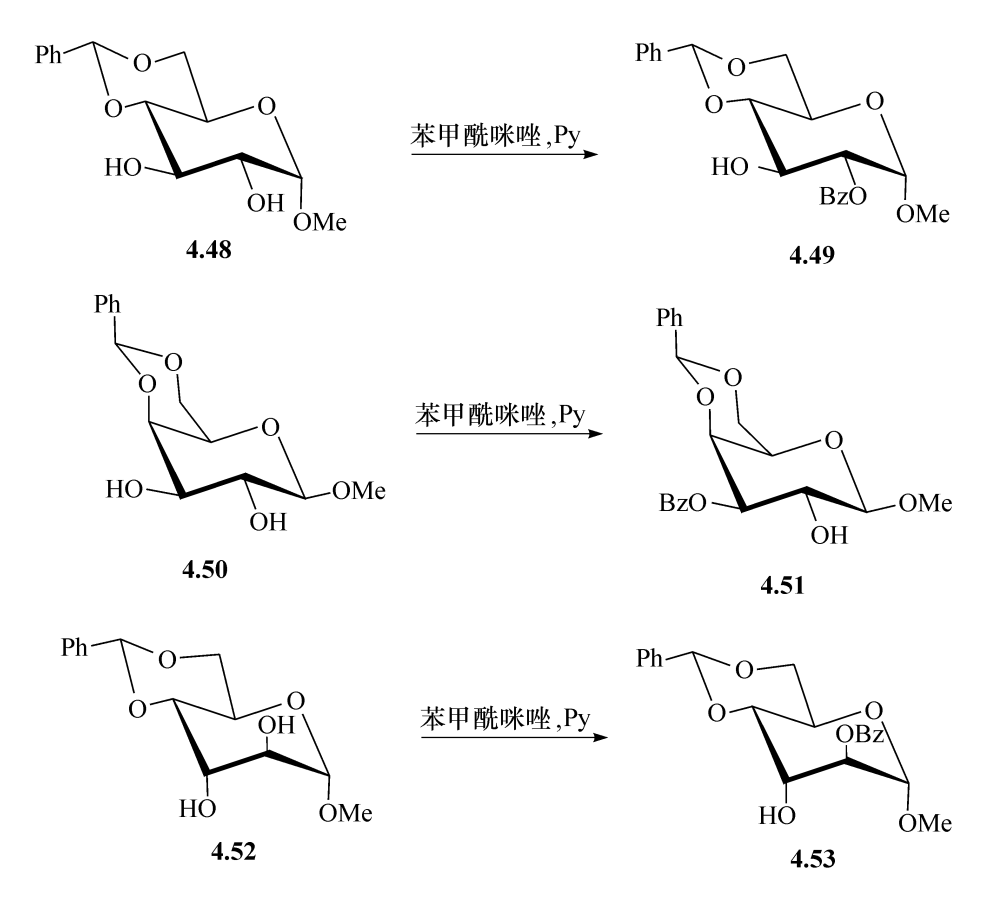
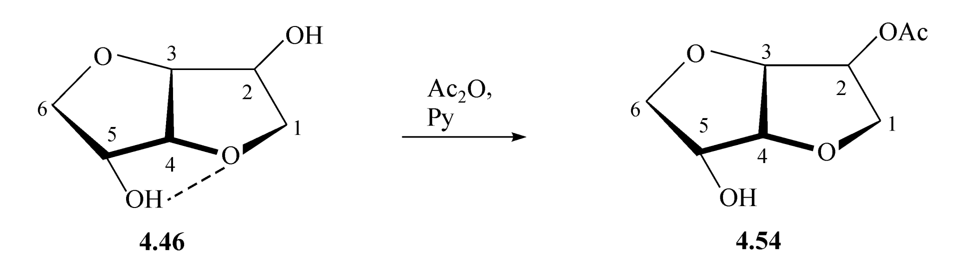


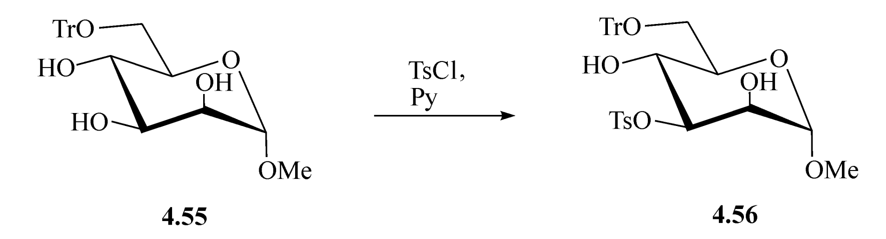
图 4.7　4,6-苄叉化糖苷的选择性苯甲酰化

如果我们做更详细的分析,就会发现在不同的反应条件下,会有不同的选择性。例如,在吡啶中用乙酸酐为酰化试剂,1,4∶3,6-二缩水-D-葡萄糖醇**4.46** 主要是在向

外的 C-2 的羟基上发生酰化，得到 2-位乙酰化的产物**4.54**。要解释这一现象，必须假设在这种情况下，反应是依赖于离解的醇的氧阴离子对乙酸酐的攻击，而此时向内的羟基的离解受到了 O-1 的阻碍。另外，当用酰氯时，亲核试剂是未离解的醇，在空间上与之相邻的氧原子增强了其亲核性[2]。这种可能的解释也许能说明，为什么羧酸酐更容易在葡萄糖苷的 3-位反应，而相应的酰氯却主要产生 2-位的酯。



如上所述，总的来说，吡喃糖苷的 2-位羟基，比起其他二级羟基，有更活泼的倾向，这主要是由于端基中心的诱导效应，但是，也正如上面一些例子所显示的，这并非一成不变，因为有时其他的因素影响更大。如已经提到的，当 C-2 处于直立键时，位阻效应是主要的控制因素。例如，6-*O*-三苯甲基-α-D-甘露吡喃糖的甲基苷**4.55**，在用对甲苯磺酰氯进行磺酰化时，磺酰化选择性地发生在位阻小的平伏键的 O-3，得到**4.56**。



与此类似，糖的不同羟基的醚化的也依赖于很多因素，但是一般的规律与酰化时相同，即一级羟基最活泼，然后是 C-2 的二级羟基[2]。

由于问题的复杂性，只能指出，不同羟基的相对的活性[2]在反应中随温度、溶剂、试剂浓度的变化而变化。此外，特殊羟基的反应活性随着相邻的取代基的变化而改变，也能使问题复杂化。

4.1.4　用有机锡衍生物进行选择性的羟基的 *O*-取代

由单独的羟基形成三烷基锡的醚，或由二醇形成环状的锡的化合物，都能增加所涉及的氧原子的亲核性，因此活化了羟基，使其更易与亲电试剂反应[22]。因此，选择性锡化或锡叉化，能够改变多羟基化合物中羟基的相对的活性，在实际中有很多的应用。

用六丁基二锡氧化物在苯溶液中，通过恒沸去水，能与醇形成锡化物，按照要取代的羟基的数目，加化学计量量的试剂即可，反应产物通常无需分离。反应式如下

$$ROH + 1/2(Bu_3Sn)_2O \longrightarrow ROSnBu_3 + 1/2H_2O$$

含有一级羟基的化合物在进行锡化时,首先是在一级羟基处锡化,锡化后的一级羟基活性增加。活泼的二级羟基也被类似的活化,如 α-D-葡萄吡喃糖甲基苷的二锡化物**4.57**,用 3 当量的苯甲酰氯处理,无需碱的存在,能生成 82%的 2,6-二苯甲酸酯**4.37** 以及少量的 2,3,6-三苯甲酸酯**4.38**。与此类似的是,α-D-甘露吡喃糖甲基苷及 β-D-半乳吡喃糖甲基苷,用 3 当量的苯甲酰氯处理,通过**4.58** 和 **4.60** 的中间体,分别得到高产率的 3,6-二苯甲酸酯**4.59** 和 **4.61**。但是,α-D-半乳吡喃糖甲基苷的二锡化物**4.62**(2,6-或 3,6-二锡化物),其中 2-和 3-位都可能被锡化,在用 3 当量的苯甲酰氯处理时,给出一个含几个产品的混合物,其中有相当量的 2,6-苯甲酸酯**4.63**,说明在这个位置的锡的化合物被直立键的 O-1 稳定,与 O-3 形成的锡化合物形成竞争,如图 4.8 所示。

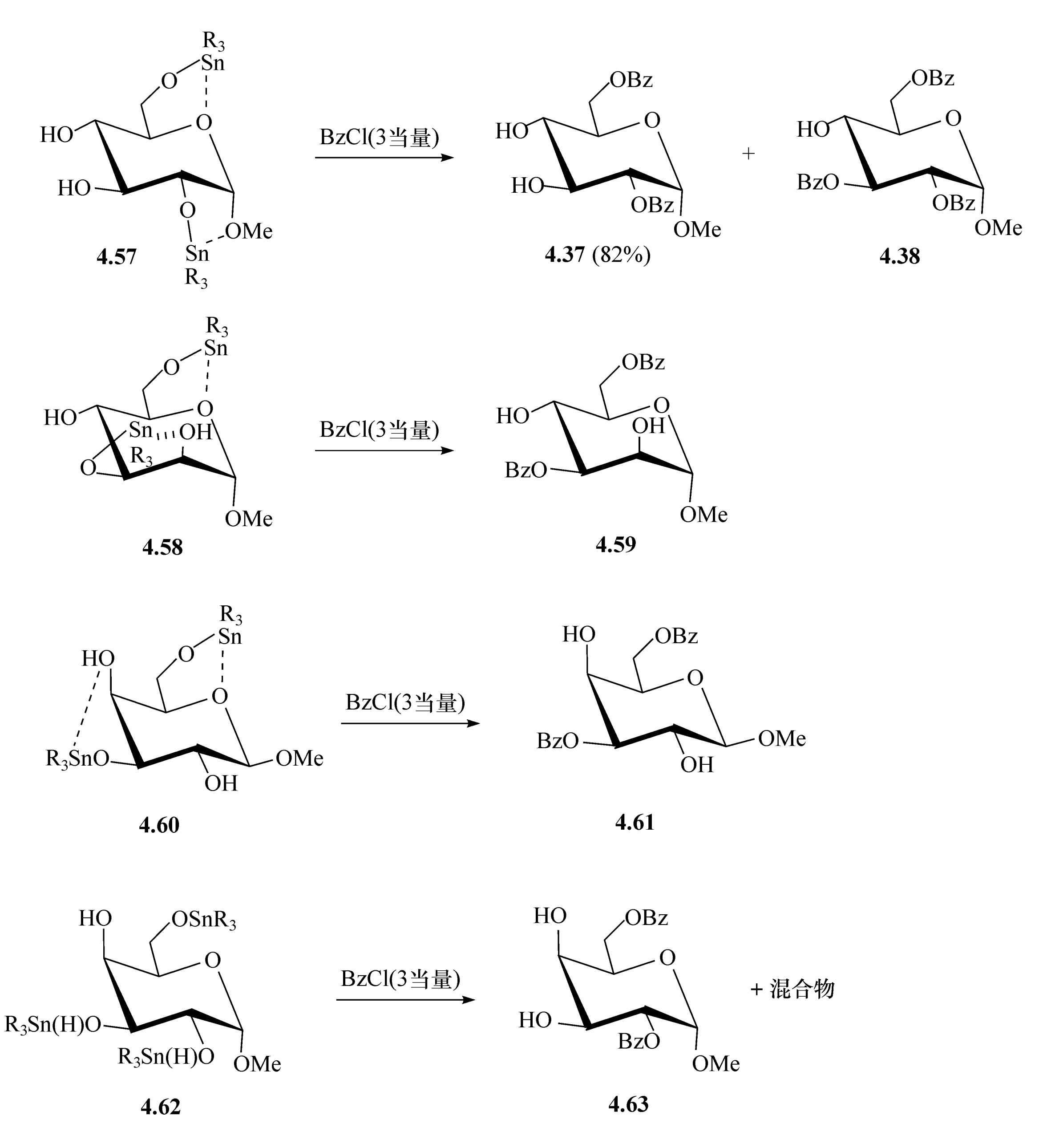


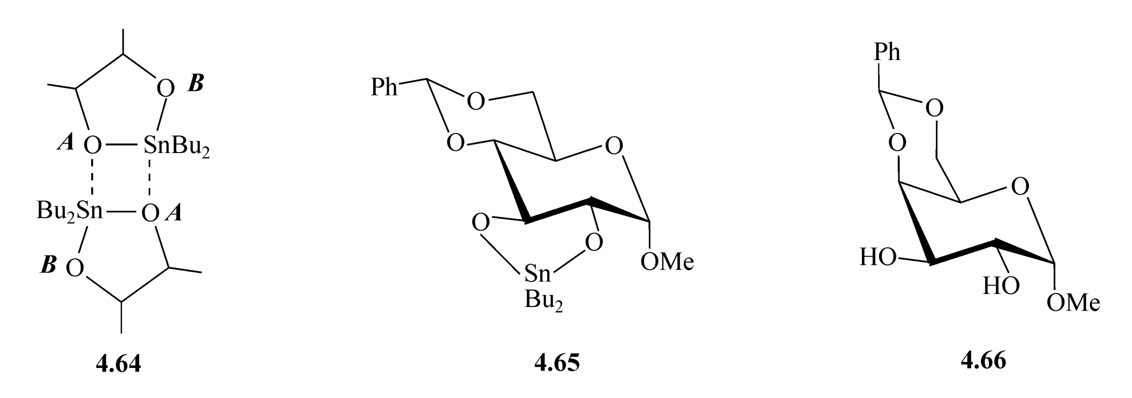
图 4.8　糖的二锡化物的苯甲酰化

与 α-二醇相关的锡叉基衍生物(用聚二丁基锡氧化物制备)是令人关注的,因为常常是一个氧原子被选择性地活化,并能接着进行取代反应。

$$\text{(—OH, —OH)} + (Bu_2SnO)_n \longrightarrow \text{(—O—, —O—)}SnBu_2 + H_2O$$

在非极性溶剂中,锡叉基的化合物以二聚体的形式存在,如**4.64** 所示,其中,五元环的两个氧原子是不同的,在 *A* 位置的氧原子连着两个锡原子,而在 *B* 位置的氧原子仅仅与一个锡原子相邻。后者位阻小,且由于电子效应更增强了亲核性,因此反应活性更大。**4.65** 的 α-葡萄吡喃糖苷的锡叉基化合物的二聚体的 X 射线分析表明,O-2 是处于优势的顶端的位置,因此这个化合物给出 2-苯甲酸酯,反应几乎是定量的。在相应的锡叉基化 α-甘露糖苷的直立键的 2-位能进行选择性苯甲酰化,说明由电子效应看,甘露糖苷的 O-2 也应在顶端。但是这情况还并不是非常清楚,因为这同一个化合物在苄基化时却得到 3-位的醚,产率 85%。一般来说,在吡喃糖顺式二醇的情况下,平伏键的羟基应是被选择性活化的[22]。

4,6-*O*-苄叉基-α-D-半乳吡喃糖苄基苷**4.66**,在进行锡叉化后,与苯甲酰氯反应,几乎定量地得到 O-3 的苯甲酸酯。很明显,在这种情况下有一种因素在控制着反应,但是难以解释反应的结果,因为在分子的 C-1 到 C-4 的部分相当对称,而且端基的诱导效应应该有利于在 O-2 的取代,我们只能假设可能是二聚体的结构决定了反应。



4.64　　**4.65**　　**4.66**

β-D-葡萄吡喃糖甲基苷的锡叉化发生在 4,6-二羟基的位置,由此能得到 80%产率的 6-苯甲酸酯。令人惊奇的是,类似的处理 α-异构体,得到 80%～90%产率的 2-*O*-苯甲酰基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷,因此,认为 2,3-*O*-锡叉化的中间体在反应中是存在的[23]。

锡叉化的衍生物在合成甲基醚和苄基醚中的应用,以及在选择性生成羰基化合物中的应用,除了上面所述的以外,还要在 4.2.1 节和 4.2.2 节中讨论。

4.2 醚

在这个部分，主要讨论除端基羟基以外的羟基的直接取代。在端基羟基的取代会产生糖苷，它们是缩醛而不是醚，已经在第 2 章的 2.1.1 节中讨论过了。

最常用的醚有许多。甲氧基甲基（Mom）醚（$MeOCH_2OR$）以及在合成中常用的四氢吡喃基醚，将在后面 4.4.2 节讨论，它们是缩醛而非真正的醚。

4.2.1 甲基醚[24, 25]

部分甲基化的糖，如 3-*O*-甲基-D-半乳糖、6-脱氧-2-*O*-甲基-D-阿罗糖以及 6-脱氧-2,3-二-*O*-甲基-D-半乳糖，都是存在于天然产物中的，但是对这些化合物的主要兴趣，已经延伸到用经典的甲基化的方法对大的寡糖进行结构分析。通过甲基化，多糖中的游离羟基转化为甲基醚，然后糖单元之间的糖苷键被酸水解打断，得到部分甲基化的糖，它们的结构以及比例能揭示多糖的结构特征。因此，对部分甲基化的糖已经做了详尽的研究，在多糖结构分析的初期阶段，用部分甲基化的产物具有优越性，因为它们有相对高的挥发度，因此它们的糖苷能够用分馏的方法分离和精制。即使到了今天，由于它们的挥发性，能用气相-液相色谱对它们进行精确的鉴定，因此在多糖的分析中仍有广泛应用。

已经发展了几种甲基化的方法，最广泛应用和最有效的方法是 Kuhn 改进的传统的碘代甲烷/氧化银的方法，在这个方法中，反应在对羟基化合物溶解度好的二甲基甲酰胺中进行，氧化银能被酸的受体氧化钡、氧化锶或氢氧化物取代，用这种方法，多羟基的化合物通常能被有效的甲基化。游离的糖给出甲基化的甲基糖苷的混合物，通常含有高比例的呋喃糖苷，特殊的糖苷能够被直接的甲基化，得到单一的、全取代的产物。

另外，甲基化也能用溴代甲烷为试剂，在含有悬浮的氢化钠的二甲基甲酰胺中进行，其他的改进包括用硫酸二甲酯或碘代甲烷，在含有粒状氢氧化钠或含有悬浮的氢化钠的二甲基氧化硫中进行反应。

特别值得注意的是，Hakomori 的方法涉及用二甲基硫的阴离子作为碱[26]，通过把氢化钠溶解在二甲基氧化硫中来制备，糖要在加碘代甲烷之前加入。另外，三氟甲磺酸甲基酯中的甲基也能作为甲基的来源，但反应是在非质子溶剂，并在位阻大的碱如 2,6-二叔丁基吡啶的存在下进行[27]。

当用乙酸酐和乙酸时，二甲基氧化硫的不同特点就显现出来了，此时，这个条件可用于转化一级、二级和三级醇为甲硫基甲基醚，然后能被还原为甲基醚[28]。

$$\mathrm{ROH} \xrightarrow[\mathrm{AcOH}]{\mathrm{DMSO,\,Ac_2O,}} \mathrm{ROCH_2SMe} \xrightarrow[\mathrm{NaBH_4}]{\mathrm{NiCl_2,\,B(OH)_3,}} \mathrm{ROMe}$$

在强碱的水溶液中用硫酸二甲酯是传统的多糖的甲基化的方法,它的缺点是,很多化合物在这个条件下不稳定,因此多不采用这个方法,而改用前面所述的方法,用非质子的溶剂。另外一个克服这个问题的方法是用卤代甲烷及碱的水溶液在相转移的条件下进行,以四丁基溴化铵为催化剂[29]。

如果某些化合物对碱很敏感,如一些含有容易断掉和能迁移的乙酰基的化合物,在进行它们的甲基化时,能用重氮甲烷/三氟化硼乙醚[30]。

部分甲基化的产物,通常用保护的糖来制备,甲基化后,再脱掉保护基。例如,用 4,6-苄叉基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷,在二甲基甲酰胺中、氧化银存在下与碘代甲烷反应,在 2,3-甲基化后,再用酸脱除 4,6-苄叉基和 1-位的甲基苷,就得到了 2,3-二甲基化的葡萄糖。另外一种方法是通过亲核的取代反应。例如,取代磺酸酯(见 3.1.2 节),或者用甲氧基的离子使环氧化合物开环(见 3.1.3 节)。

Ph, O, O, O, HO, HO, OMe —— MeI,DMF,Ag_2O; H_3O^+ ⟶ HO, HO, O, MeO, MeO, OH

Ph, O, O, O, O, OMe —— DMF,OMe^-; H_3O^+ ⟶ HO, HO, O, MeO, HO, OH

对含有多于一个羟基的化合物进行选择性甲基化,一直不太成功,直到发现锡叉基化的方法后,才改变了这种局面[22]。在二甲基甲酰胺中,使碘代甲烷与 4,6-*O*-苄叉基-α-D-甘露糖甲基苷的 2,3-*O*-二丁基锡化物反应,只得到 3-甲基醚。用二氯化锡和重氮甲烷在甲醇/二氯甲烷溶剂中,与 4,6-*O*-苄叉基-α-D-葡萄糖甲基苷的 2,3-*O*-二丁基锡化物反应,几乎只在 O-3 取代[31](见图 4.9)。

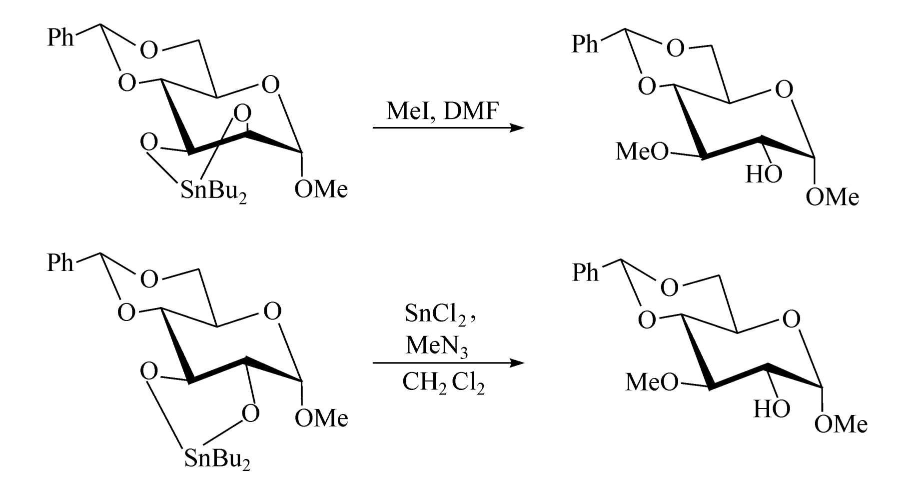


图 4.9　糖二丁基锡化物的选择性甲基化

甲基醚对大多数的酸和碱的试剂都是稳定的，因此只要将其引入到糖中，它们都会牢牢的呆在那里。它们能用 Fenton 试剂（过氧化氢＋三价铁离子）移除，但是脱掉甲基的产物在此反应条件下能发生进一步氧化的副反应。因此更好的方法是用三氯化硼在低温下移除。在后一个条件下，糖苷键、醚键、酯键、缩醛键都发生断裂，但得到的糖是稳定的。这两个反应中一个值得注意的特点是，它们所给出的产物与反应前的醚有相同的构型。这表明在反应中，是甲基—O 键断裂，而不是糖—O 键断裂。也就是说，由水对所形成络合物的双分子的攻击主要发生在甲基碳原子的一方［见图 4.10(a)］，而不是位阻大的糖的碳原子一方［见图 4.10(b)］。

图 4.10　用三氯化硼移除甲基醚

另一个移除甲基醚的方法，是用三氧化铬在乙酸中氧化，接着再用碱水解得到甲酸酯[32]，原有的其他酯基虽然在氧化的阶段安全，但随着下一步甲酸酯的断裂，也会失去。另外，糖苷键和其他的缩醛键在此条件下也是不稳定的。四丁基碘化铵和三氟化硼乙醚的混合物同样能使醚键断裂，然而在此条件下，苯甲酸酯基却能幸存[33]。二乙基氨锂能类似的移除这些醚键，同时显示对一级醚的选择性[34]。

研究中发现，连在异头碳端基或缩醛中心的甲氧基，在取代的过程中能发生迁移，其原因是能生成稳定的阳离子。用四丁基苯甲酸铵在 *N*-甲基吡咯烷酮中与直链的核糖缩醛二甲酯**4.67** 反应，甲氧基从背后进攻，取代对甲苯磺酸酯基，得到五元环的阳离子的中间体**4.68**，接着由亲核试剂苯甲酸基进攻异头碳端基，得到 4-*O*-甲基-L-来苏糖的衍生物**4.69**[35]。

4.67　　**4.68**　　**4.69**

更令人惊奇的是，非缩醛的甲基醚在某些条件下也变得不稳定。例如，6-*O*-甲磺酰基-2，3-二-*O*-甲基-β-D-半乳吡喃糖甲基苷**4.70**，在含有乙酸钠的甲醇水溶液中，得到图 4.11 中所示的几种产物，可能是经过了氧的阳离子的中间体**4.71**[36]。但是，这样的反应是不常见的，所以一般认为糖的甲基醚还是化学稳定的化合物。

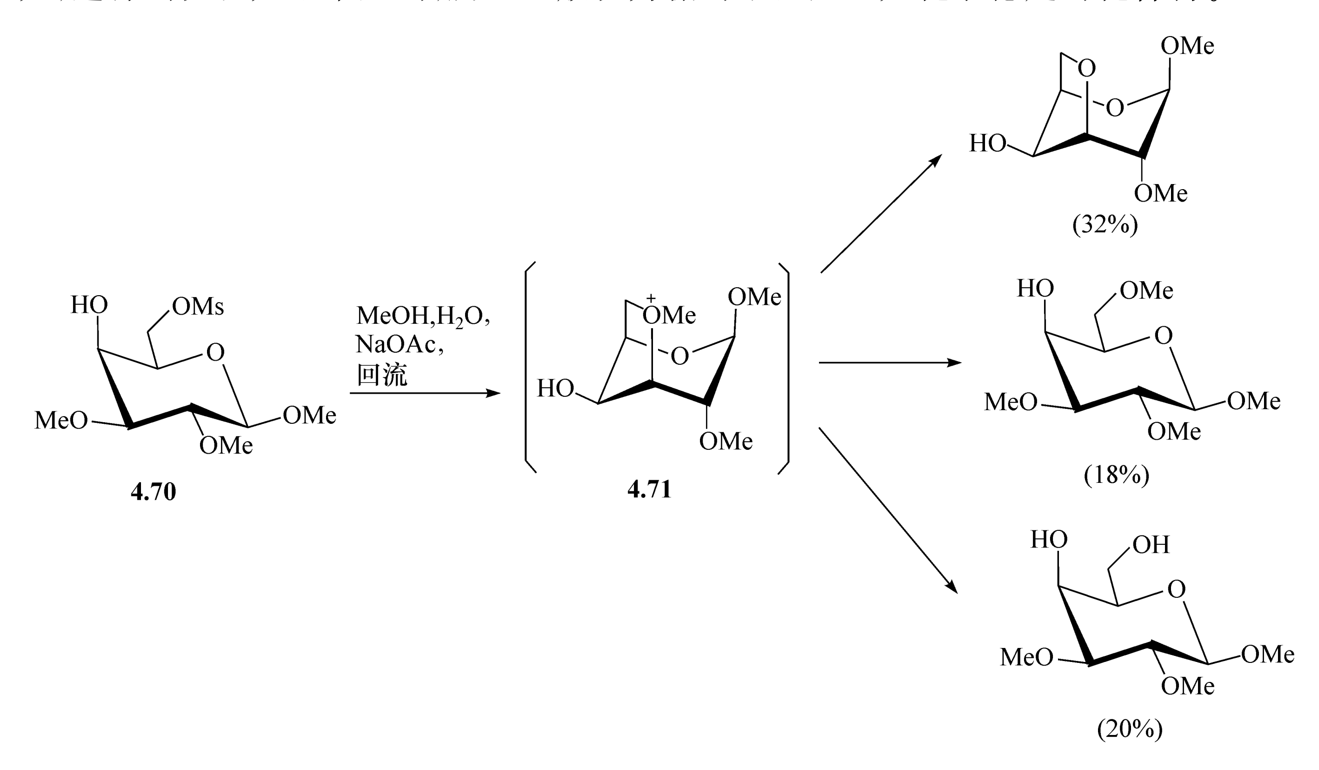


图 4.11　糖甲基醚的反应

4.2.2　苄基醚[37]

苄基醚在酸性和碱性的条件下具有很好的稳定性，并且能用钯催化氢解的方法，将它们很方便地移除，这样的性质使得它们在糖化学中有重要的应用。在移除苄基时，其他基团不受影响，这一点在合成中非常宝贵。在苄基的存在下，叠氮基能够被选择性地还原。

通常催化氢解是用氢气与吸附在碳上的钯，氢氧化钯是很活泼的、不易燃的催化剂[38]。但是还有一个改进了的、很方便的氢转移的方法，即用一些很容易脱氢的供体，如环己烯、环己二烯、甲酸的异丙酯或甲酸铵作为氢的来源的化合物，同时用同样的催化剂[38]。但使用这个方法时，要保持高度警惕，因为苄基醚本身也能作为氢的供体，能够被氧化为稳定的苯甲酰基的酯[39,40]。这后一类反应，是在空气存在下进行的。

苄基醚也能够用钠-乙醇或钠-液氨来移除[41]。在这些条件下，醚键的不稳定性与作为中间体的苄基游离基或相关物的稳定性有关。在此条件下，三苯甲基、苄叉基也能类似地被移除。其他的脱苄基的方法包括：用丁二酰亚胺基溴在苄基中

心的光化学溴化,随之水解很活泼的产物[42];或在乙酸中用三氧化铬氧化,得到碱不稳定的苯甲酸酯[32];或用溴酸钠($NaBrO_3$)[43];臭氧[44];电解氧化[45]等。

用 Kuhn 的甲基化的方法,也能制备苄基醚。例如,在二甲基甲酰胺中,在氧化银或氢氧化钡存在下,用溴化苄反应即可。另外,在二甲基甲酰胺或二甲基硫氧化物中,存在粉末状氢氧化钠或氢化钠的情况下,也能用氯化苄。这个方法避免了用溴化苄时引起的强催泪性。更温和的方法包括用相转移的方法,用三氟甲磺酸的苄基酯及一个位阻大的碱如 2,6-二-叔丁基吡啶[27],在酸性的条件下也能上苄基。例如,用三氯乙酰亚胺苄基酯与催化剂量的三氟甲磺酸[46],或用苯基重氮甲烷与催化剂量的三氟硼酸[47]。

通常情况下,多羟基化合物的部分苄基化的选择性不是很强,但在四丁基氢氧化铵的存在下,用二氯甲烷/氢氧化钠水溶液,使溴化苄与 4,6-*O*-苄叉基-α-和-β-D-葡萄吡喃糖甲基苷反应,得到相应的 2-位的醚和 3-位的醚的比例为 2.5∶1,由两种异构体所得到的产物的比例相同[48]。但是,当进行锡叉化 β-异构体的苄基化时,产物中的比例倒过来[49]。锡叉化的 α-L-鼠李吡喃糖甲基苷与溴化苄在二甲基甲酰胺中反应,得到 3-位的醚,如果用上面所述的相转移技术,则它又主要转化为 2,3-二醚[50]。选择性的 3-位苄基化对不保护的甘露糖苷、鼠李糖苷和岩藻糖苷能方便地实现,只要用 1 当量的二丁基氧化锡在沸腾的甲醇中首先与这些糖苷反应,得到二丁基锡叉化的糖苷,然后与溴化苄在甲苯中反应,就能得到相应的 3-位苄基化的产物[51],3-位苄基化的 α-D-甘露糖甲基苷**4.72**、3-位苄基化的 α-L-鼠李糖甲基苷**4.74** 以及 3-位苄基化的 α-L-岩藻糖甲基苷**4.76** 都能由二丁基锡化物得到(图 4.12)。

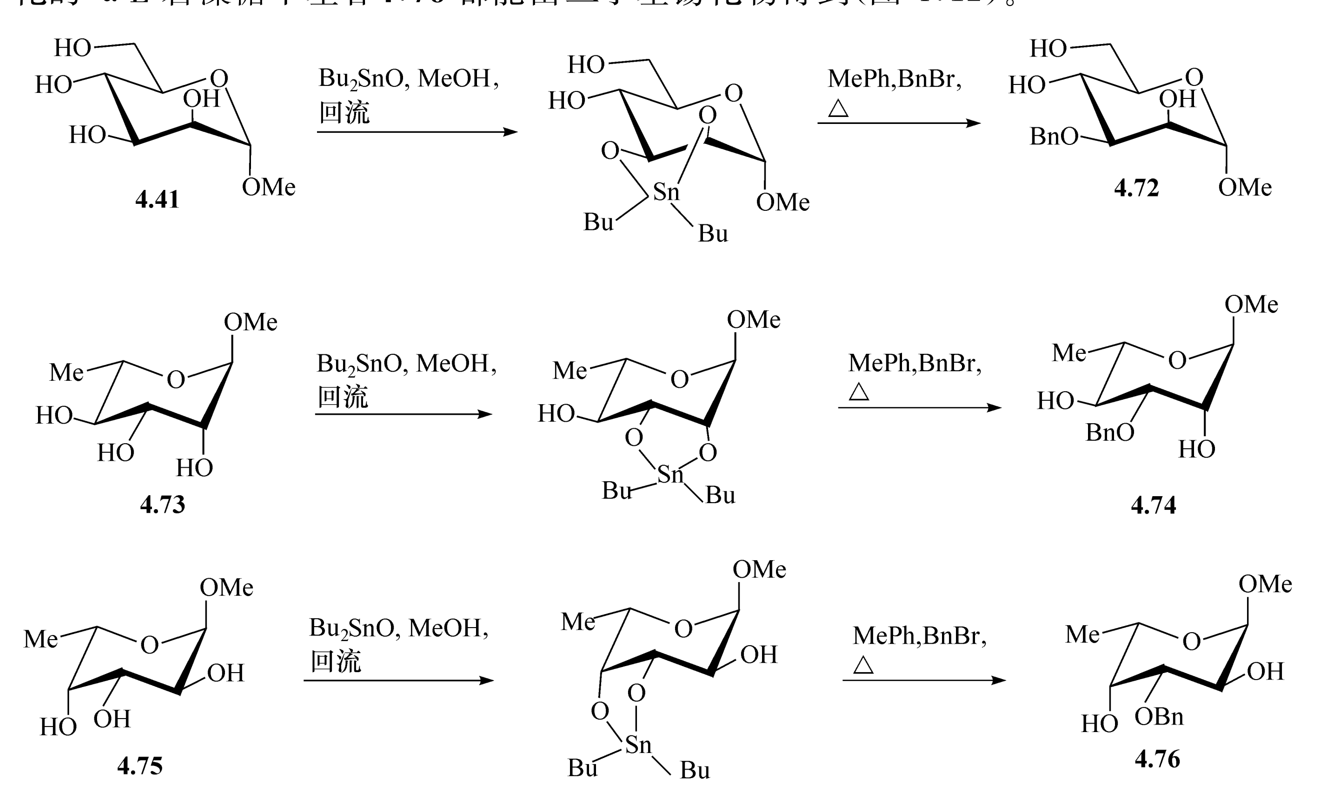
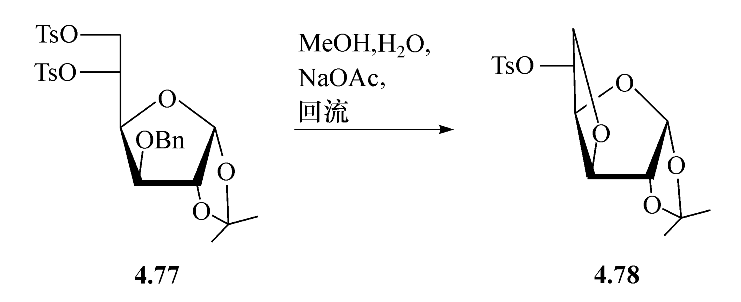


图 4.12 选择性 3-位苄基化甘露糖、鼠李糖和岩藻糖的甲基苷

还有一个得到单苄基醚的方法，是选择性地打开 4,6-*O*-苄叉基，得到或者 4-位的醚，或者 6-位的醚，4.4.4 节中将要谈到。

苄基醚对碱性试剂是稳定的，对酸性试剂的稳定性也不错。因此，在它们的存在下，糖苷键和缩醛键能够水解。但是，在强酸中它们不稳定，能够分解，如用乙酸-乙酸酐-硫酸，能使它们乙酰解。在有磺酸酯存在时，苄基醚能够参与进行分子内的 S_N2 反应，这由 5,6-二磺酸酯**4.77** 转化为 3,6-缩水的化合物**4.78** 的反应能够看出。



使用对甲氧基苄基(4-methoxybenzyl)醚有优越性，因为它能被氧化而断裂，但苄基在此条件下能维持不变。此外，它能在苄基存在下，用 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DQQ)氧化，选择性地移除。3,4-二对甲氧基苄基醚就更活泼，它能在对甲氧基苄基醚存在的情况下，用 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌移除。反过来，Raney 镍氢解可以移除苄基醚，但甲氧基取代的苄基醚在这种条件下却稳定。因此用这一组试剂，通过选择性地脱除保护基，能够很好地进行部分保护的化合物的合成[1]。在 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌氧化的条件下，烯、环氧化合物、酮、缩醛、对甲苯磺酸酯、硅醚以及异丙叉基的缩酮[52]等都是稳定的。

4.2.3　三苯甲基醚[53]

由于三苯甲基阳离子的共振作用，使得三苯甲基氯中的氯很容易离解，它在吡啶中与醇反应时，三苯甲基氯的作用类似于酰氯。取代发生得很容易，而且由于三苯甲基位阻很大，所以对一级羟基有很好的选择性。醛己糖与之反应，主要给出6-位的醚，果糖则给出 1,6-二醚，醛戊糖主要以呋喃糖的形式与之反应，得到 5-位取代的化合物。三苯甲基氯与二级羟基的反应慢，在与吡喃式的糖反应时，有很好的选择性，主要与平伏键的羟基反应。对位阻大的醇，可以用三苯甲基高氯酸或三苯甲基四氟化硼，同时用碱如 2,4,6-三叔丁基吡啶，以二氯甲烷为溶剂进行反应。用这样的试剂，能够制备核呋喃糖的 2,3,5-三-*O*-三苯甲基醚化合物。但是，用三苯甲基保护的首要目的，是选择性地对一级羟基进行保护，呋喃戊糖核苷的 5′-三苯甲醚常常是核苷合成中的第一步。用三苯甲基氯和吡啶在 50 ℃下能高产率地对不保护的糖进行 6-位的三苯甲基化，如半乳糖就能直接地在吡啶中用这个方法进行 6-位的三苯甲基化[54]。

三苯甲基氯中的一个苯基可以与高分子的链相连,用这样的三苯甲基氯与糖的一级醇反应,就把糖连到了高分子如树脂上,再使糖的不保护的部分进行反应,这就是固相的反应。例如,用这个方法,能以86%的产率制备2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷[55]。

三苯甲基醚在碱性条件下是稳定的,利用这一点,在它们的存在下,能有效地进行烷基化和酰基化,但三苯甲基醚对酸催化的水解及催化氢化很敏感。通常用溴化氢在乙酸酐中就能移除三苯甲基,也能用其他的很多试剂如:甲酸[56]、80%乙酸、无机酸[57,58]、溴化锌[59]、三氟乙酸[60]、碘-甲醇[61]、硝酸铈铵[62]、三氯化铁[63]、三氯化硼[64]、四溴化碳-甲醇[65,66]等来移除三苯甲基。由此可见,三苯甲基是一个很容易被移除的基团,即使用很弱的酸也能移除。

这些三苯甲基醚有强烈的产生三苯甲基阳离子的倾向,这就增加了氧原子的亲核性,使它更容易与亲电试剂如酰化的或糖基化的试剂反应,甚至比不保护的羟基活性还要大。这个特点可以用于与一级羟基相关的双糖的合成,如用原酸酯或相关的化合物作为糖基供体[67,68],与三苯甲基保护的一级羟基受体偶联,能顺利地得到双糖。

苯环上有甲氧基取代的三苯甲基醚是对酸更不稳定的基团,三(对甲氧基苯基)甲基醚因为对酸太敏感,以至于很少使用。偶尔,三(对甲氧基苯基)甲基醚用于特殊的合成,用来保护一级羟基,在酸性条件下,它的断裂比相应的三苯甲基醚快10倍[1]。它还能被钠萘在六甲基磷酸三酰胺(HMPIT)中断裂,这与三苯甲基醚不同[69]。

4.2.4 硅醚[70]

硅醚在糖化学中已经得到了广泛的应用,有一些硅醚有综合的性质,使它们成为理想的保护基[71]。

在吡啶中用三甲基硅氯或六甲基二硅氨烷($Me_3SiNHSiMe_3$)处理多羟基的化合物,能得到三甲基硅醚。这类化合物很适宜用气相-液相色谱来检测[72],同时也能用真空精馏纯化。因此,它们已经被应用于糖混合物的分析,并用于质谱的研究。D-果糖三甲基硅醚化后所得到的5个产物能被分离,并显示出有两个全醚化的吡喃糖(α-、β-)、两个全醚化的呋喃糖(α-、β-)和一个全醚化的直链的化合物。

三甲基硅醚通常是油状的,但是有例外,如α-D-木吡喃糖的四取代物,通过气相色谱的分离纯化而得,是固体[73]。在通常的储存条件下,它们是稳定的,在醇的水溶液中加热,用酸或碱催化水解,能还原为原来的糖。由于在碱催化下的水解对一级醚有选择性,就可能用这一特性来合成6-位取代的化合物。例如,β-D-半乳吡喃糖邻硝基苯基苷的6-磷酸酯,作为一个半乳糖苷酶的底物,其纯度要求就很高,它的制备就是先把半乳糖苷全三甲基硅醚化,然后再用碳酸钾在甲醇中选择性地移除6-位的醚,接着磷酸化并脱掉2,3,4-位的硅醚即可[74](见图4.13)。

图 4.13　半乳糖苷酶底物的制备

由于三甲基硅醚对酸过于敏感，很难得到广泛的应用，必须发现一些位阻更大的硅试剂，以满足合成的需求。Corey[75]发展了叔丁基二甲基硅（TBDMS）的试剂，已经成为糖化学中很有用的试剂。通常用咪唑来催化叔丁基二甲基硅基氯与醇在二甲基甲酰胺中的反应，由于试剂位阻大，它就只能选择与位阻小的羟基反应，但是，在没有催化剂存在时，选择性增加。α-D-葡萄吡喃糖甲基苷**4.36**与叔丁基二甲基硅基氯在吡啶中反应，再经过乙酰化-脱乙酰基的分离步骤，得到几乎定量的 6-*O*-叔丁基二甲基硅-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷[76]。在咪唑/二甲基甲酰胺中，用 2 当量的叔丁基二甲基硅基氯[77]与**4.36**反应，得到 2,6-二-*O*-叔丁基二甲基硅-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷。在核糖苷的系列中，羟基取代的顺序是 5′>2′>3′。

4.36

叔丁基二甲基硅醚对酸的稳定性比相应的三甲基硅醚的稳定性高 1000 倍，但在强酸性的条件下，它也能断裂。对碱是稳定的，通常是用四丁基氟化铵在四氢呋喃中将它移除，但是这些条件的碱性已经足以使一些酯基发生迁移。全硅醚化的核苷在酸性条件下，能选择性地移除一级的硅醚，保留二级硅醚。但是，令人惊奇的是，在碱性的四丁基氟化铵的条件下，2′,5′-的核苷二硅醚能产生 5′-的核苷硅醚，表明选择性地脱除二级硅醚的反应发生，但是这个推论也许是错误的，因为研究表明，部分保护的糖中的硅醚基能发生迁移，因此反应时，仍可能是先脱除一级羟基的硅醚，然后再发生二级硅醚向一级硅醚的迁移。有关硅醚的迁移，已经观察到 2′,5′-二取代的核苷的硅醚在 O-2′和 O-3′之间迁移。另外，在用三苯基磷和偶氮二羧酸二乙酯为试剂时，β-D-葡萄吡喃糖甲基苷的 3,6-二叔丁基二甲基硅醚，能

异构化为相应的 4,6-和 2,6-二叔丁基二甲基硅醚的化合物。能移除叔丁基二甲基硅醚和其他硅醚键的试剂还有很多,如在六甲基磷酸三酰胺中用氢化钠[78];在甲醇中 60℃下,用氟化铵[79]以及在二氯甲烷中用四氟化硅[80]等。

叔丁基二苯基硅(TBDPS)的衍生物对酸的稳定性,又比叔丁基二甲基硅衍生物的稳定性高 100 倍,因此,它在断裂叔丁基二甲基硅的条件下是稳定的。同样,它们在移除三苯甲基、四氢吡喃基以及缩醛基的条件下,也是稳定的。与其他硅醚相比,它们在碱性条件下有些不稳定,能发生迁移,而在室温下、碳酸钾的甲醇饱和溶液中能引发快速的迁移。4,6-*O*-苄叉基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷在进行硅醚化时,开始时选择性地给出 4,6-*O*-苄叉基-2-*O*-叔丁基二苯基硅-α-D-葡萄吡喃糖的甲基苷,以及少量的 3-*O*-硅醚的异构体,二者比例为 94∶6。用碳酸钾的甲醇饱和溶液处理以上得到的 2-*O*-叔丁基二苯基硅的糖苷,很快给出 2-*O*-硅醚和 3-*O*-硅醚的混合物,二者比例为 1∶2[81](见图 4.14)。氟的阴离子能使这些硅醚键断裂。能断裂叔丁基二甲基硅的非酸性试剂也能断裂叔丁基二苯基硅。

图 4.14　选择性的叔丁基二苯基硅醚化及其在碱性条件下的迁移

1,3-二氯-1,1,3,3-四异丙基二硅氧烷在核苷化学中很有用处,能够选择性地保护 3′,5′-的一对羟基,然后用不同的试剂,能进行选择性地断裂[82],在碱性条件下断裂,得到 3′-羟基的核苷,而在酸性条件下断裂,得到 5′-羟基的核苷,如图 4.15 所示。

图 4.15　核苷的环状硅醚

这些环状的硅醚,和其他的硅醚一样,都能用氟阴离子移除。

4.2.5 烯基的醚

乙烯基的醚能由碱稳定的糖的衍生物,在比较高的温度和压力下,用炔和氢氧化钾制备,或者通过乙烯的交换,例如,用 $Hg(OAc)_2$ 和乙烯基乙基醚,这个方法比较温和,产率约为 50%,反应是可逆的,下面是这个反应的方程式

$$ROH + CH_2{=}CHOEt + Hg(OAc)_2 \Longrightarrow$$

$$AcOHgCH_2CH(OR)OEt + HOAc \Longrightarrow CH_2{=}CHOR + EtOH + Hg(OAc)_2$$

当乙烯基的醚氢化时,得到乙基醚。乙烯基的醚也能在酸或 Hg^{2+} 盐的存在下水解,当用酸催化时,乙烯基乙基醚加成到醇上,形成缩醛,如果醇在分子内,则得到环状的乙叉基的缩醛,用 Hg^{2+} 盐能发生类似的加成(见图 4.16)。

图 4.16　糖乙烯基醚的反应

在不饱和的糖的衍生物中,在烯丙基一边的乙烯基醚能发生特殊的 Claisen 重排,这是制备支链糖的一个有效的方法(见 3.8.2 节及 3.10.2 节)。

糖的烯丙基醚及其类似物是由含游离羟基的糖与相应的烯丙基卤代物反应而得,就像苄基醚的制备一样。

糖的烯丙基的醚在糖化学中有广泛的应用,虽然它们本身在酸性条件下是稳定的,但它们能异构化为丙烯基的醚,而丙烯基的醚很容易被酸水解,或在汞盐存在下水解,就像乙烯基醚的反应。用这个方法,2,3-二-*O*-烯丙基-4,6-*O*-苄叉基-α-D-葡萄吡喃糖的甲基苷(**4.79**)的 2-位的烯丙基更容易重排为丙烯基,然后很容易地被脱除。基于此,已经发展了一个合成 2-OH 的葡萄糖受体的方法[83](见图 4.17),由此受体可以制备 2-*O*-取代的衍生物,包括双糖和寡糖。

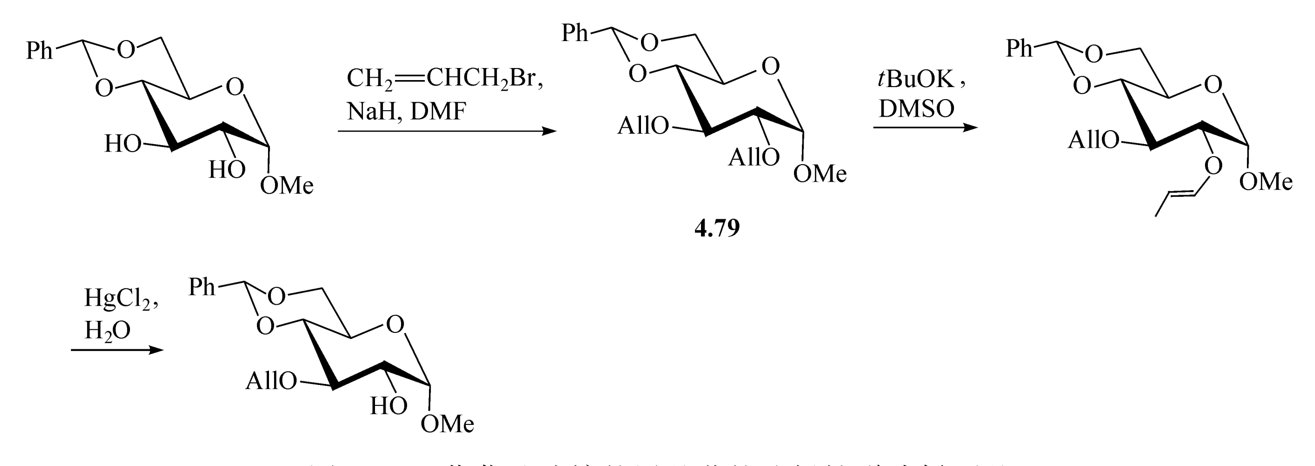


图 4.17　葡萄吡喃糖的甲基苷的选择性脱除烯丙基

选择性的单烯丙基化，特别是 3-*O*-烯丙基化，对某些不保护的糖苷能方便地实现，这对选择性地制备 3-*O*-取代的糖的衍生物及 3-*O*-连接的寡糖非常重要。通过这些糖苷的二丁基锡化合物为中间体，能方便地进行 3-*O*-烯丙基化。具体的作法是，用 1 当量的二丁基氧化锡与甘露糖甲基苷**4.41**，或甘露糖对甲氧基苯基苷**4.80**，或鼠李糖甲基苷**4.73**，或岩藻糖甲基苷**4.75** 在沸腾的甲醇中反应，得到的二丁基锡的产物再与烯丙基溴反应，分别能选择性地得到 3-位烯丙基化的产物**4.81**、**4.82**、**4.83**、**4.84**，而半乳糖在同样的反应条件下，也能得到单一的 3-位烯丙基化的产物，例如，由半乳糖 α-甲基苷[84]，得到相应的 3-位烯丙基化的产物**4.85**，而由半乳糖的 β-对甲氧基苯基苷**4.86**[85]及 β-异丙基硫代苷**4.87**[86]，也能高产率地分别得到 3-位烯丙基化的产物**4.88** 和 **4.89**。这些产物在寡糖的合成中很有用处(见图 4.18)。

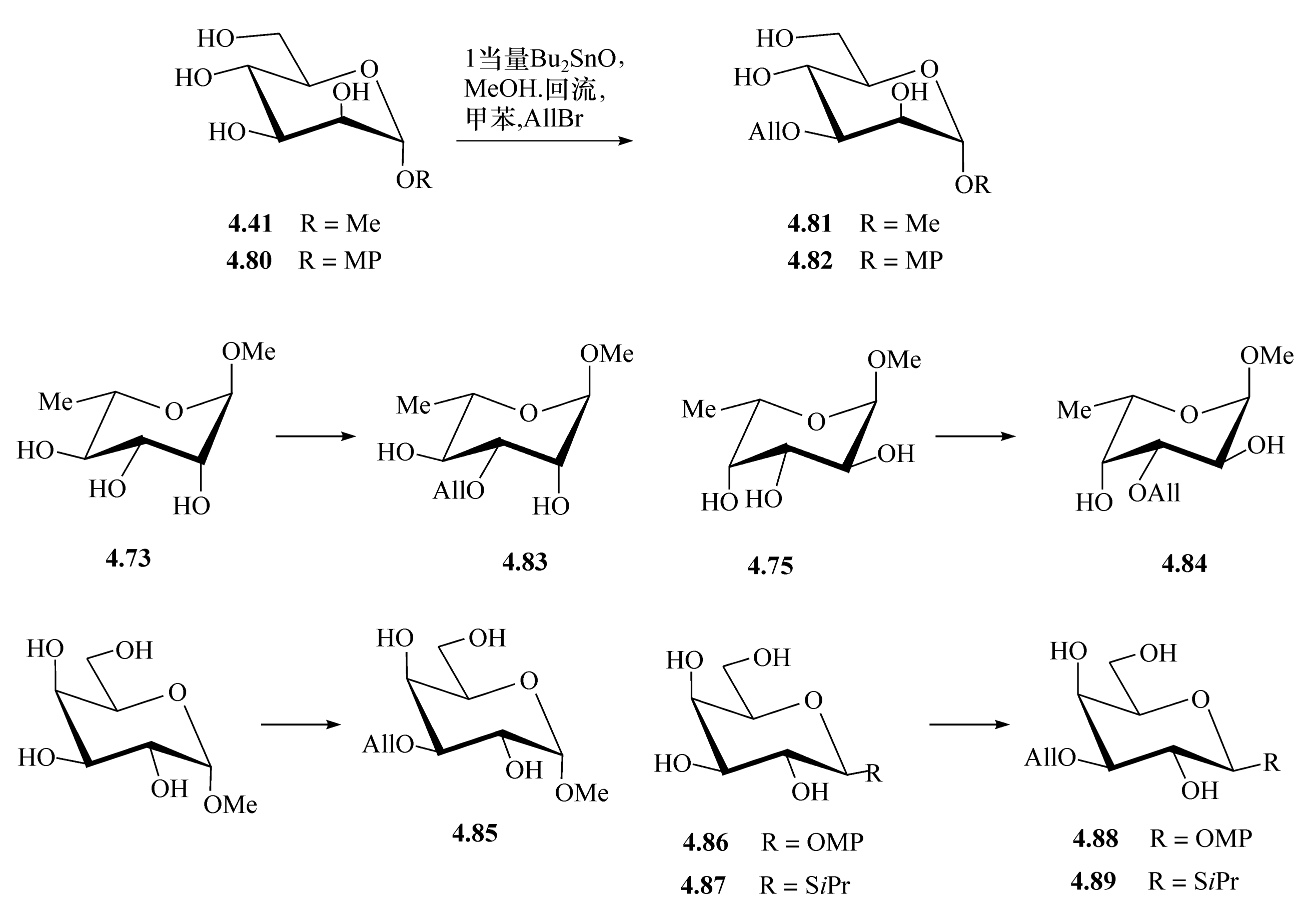


图 4.18　甘露糖苷、鼠李糖苷、岩藻糖苷及半乳糖苷的 3-位烯丙基化

一般认为，这些糖苷与等当量的二丁基锡氧化物生成的中间体，都是二丁基锡与糖苷中的一对顺式二醇形成五元环。对甘露糖苷和鼠李糖苷，是在 2，3-位的羟基处与二丁基锡形成五元环，而对岩藻糖苷和鼠李糖苷，是在 3，4-位的羟基处与二丁基锡形成五元环。研究也表明，选择性的 3-位烯丙基化与糖苷的非糖体部分无关，这由甘露糖甲基苷**4.41** 与甘露糖对甲氧基苯基苷**4.80**，都给出 3-位烯丙基化的产物，得到了证明，且 3-位烯丙基化与异头碳的端基构型也无关，如 α-和 β-的

半乳糖甲基苷都给出 3-位烯丙基化的产物。

烯丙基醚能够用 $PdCl_2$[87]或$(Ph_3P)_3RhCl$[88]方便地脱除。把甲基引入到烯丙基的取代物上会使烯丙基醚的活性发生显著的改变。虽然在二甲基硫氧化物中叔丁醇钾能使烯丙基异构化，但它能引起丁-2-烯基类似物（$ROCH_2CH=CHMe$）的断裂，这给人以启示，即在同一个分子中，能有区别地应用这些试剂[89]。另外，3-甲基-丁-2-烯基醚对$(Ph_3P)_3RhCl$ 试剂是稳定的，而这个$(Ph_3P)_3RhCl$ 试剂却能使烯丙基和丁-2-烯基的类似物，异构化为相应的 1-烯基的化合物，但异构化的速度不同[90]。因此，有可能在合成中选择性的用这三种醚。

另外，在存在钯催化剂的情况下，碳酸的糖基烯丙基酯（ROCOOAll）能够在中性的条件下脱除 CO_2 得到糖的烯丙基醚（ROAll）[91]。

4.2.6　其他的醚

2,2,2-三氯乙基醚和对氯苄基醚的优越性，是能被锌/乙酸/乙酸钠移除[92]，并有很好的结晶性能。复杂的醚**4.90** 与邻苯二酚在丁醇中，在氢氧化钠粉末存在下反应，得到 65%产率的冠醚**4.91**，后者能选择性的与一些 α-氨基酸的某种对映体络合[93]。

Ph O O O O O OMe O O Cl Cl
4.90

OH OH, BuOH, NaOH →

Ph O O O O O O OMe O O O O
4.91

甲氧基甲基及四氢吡喃基的醚实际上是缩醛，将在 4.4.2 节中讨论。

4.3　酯[94]

糖能通过它的羟基与不同的有机酸或无机酸的衍生物缩合得到酯。在生物化学中糖的磷酸酯是非常重要的，但是糖的硫酸酯及乙酸酯以及其他的酯在自然界中都存在。合成的纤维素的乙酸酯、磺原酸酯以及硝酸酯是很重要的商品，而各种不同的酯在合成化学中也很有价值。

不管是否涉及端基的羟基，糖的大部分的酯化反应都是通过亲电试剂对羟基的直接攻击进行的，但是产物的反应性却与酯基是否是在端基上有很大关系。在酸性条件下，糖基酯很容易断开糖基的 C-1—O 键，得到一个稳定的碳阳离子，当

然,这个阳离子很活泼,因此 C-1 上的酯基要比其他碳上的酯基活泼得多。

乙酸酯和苯甲酸酯是最熟知的羧酸酯,它们常常是结晶的化合物。对硝基苯甲酸酯以及另外的取代的芳香酯则更容易得到结晶。所有羧酸酯的化学都是类似的,但它们的反应性有差异,分子内某酯基的变换能够影响其他中心的反应性。苯甲酰基化的糖基的卤代物,没有相应的乙酰化的糖基卤代物活泼,可能是由于位阻大以及由芳环造成的构象上的惰性。酯基总的来说是惰化糖基供体的活性,同时也惰化糖基受体的邻近羟基的活性,这在双糖和寡糖的合成中有重要的应用。

4.3.1 乙酸酯

本节大多是讲酰基酯,也适用于乙酸酯。

糖的乙酸酯能以单酯或多酯的形式存在于自然界,但糖的乙酸酯作为合成的产物更为人们熟知,它们通常显示容易结晶的性质,而在碱性或酸性的条件下,它们又能被脱除而得到原来的糖。但是,一般来说,脱乙酰基都是用 Zemplen 的方法,即在甲醇溶液中用催化量的甲醇钠,如图 4.19 所示,这个反应初始阶段所用的试剂后来能再生。

$$\text{R-O-C(=O)Me} + \text{MeO}^- \longrightarrow [\text{R-O}^-] \xrightarrow{\text{MeOH}} \text{R-OH} + \text{MeO}^- + \text{MeCOOMe}$$

图 4.19　Zemplen 的脱乙酰基反应

其他的脱乙酰基的方法将在 4.3.1 节中讨论。除了易于操作外,糖的乙酸酯很容易被 NMR 光谱法及 MS 法检测,且它们容易被纯化,容易用色谱法如气相-液相色谱分析。

4.3.1.1　合成

不取代糖的全乙酰化产生一个端基异构体的混合物,其比例依赖于所用的条件和糖,在某种程度上,可以说能通过选择酯化的条件来控制产物的端基异构体构型。乙酸酐是常用的试剂,常用的催化剂是氯化锌(或其他类似的 Lewis 酸)、乙酸钠和吡啶。由于酸性催化剂常引起糖基乙酸酯的端基异构化,所以在用这类催化剂时,容易得到热力学稳定的产品,即吡喃糖的全乙酸酯在端基容易得直立键,因为此时控制反应的是端基异构效应。例如,葡萄糖、甘露糖、半乳糖、木糖在酸催化下的乙酰化得到高产率的 α-糖基乙酸酯。另外,D-核糖主要产生 β-吡喃糖酯,其原因是在其 α-吡喃糖酯中,有强的 1,3-二直立键的相互作用,在两种椅式构象中都如此。

用冷的吡啶作为溶剂和反应的催化剂,酯化的速度要快于不保护糖的消旋的

速度，因此主要产物是具有原来所用糖的端基构型的全酰化的酯。另外，在乙酸钠存在下的热乙酸酐中，游离糖的端基异构化的平衡速度要快于酯化的反应，而且平伏键的端基的羟基更容易取代，因此，在这样的条件下，葡萄糖能高产率的转化为β-的五乙酰基吡喃糖，图 4.20 显示了葡萄糖在不同条件下的产物。

图 4.20　葡萄糖在不同条件下的乙酰化产物

能形成相对稳定呋喃环的糖，在进行乙酰化时得到的产品比较复杂。例如，半乳糖在乙酸钠或吡啶存在下，在比较高的温度下，得到相当量的呋喃糖的乙酸酯，且 β-异构体能占到一定的比例。但是，一般来说，呋喃糖的乙酸酯要由含有呋喃环的前体来制备。呋喃糖的乙酸酯在核苷化学中是重要的糖苷化试剂，如D-核呋喃糖甲基苷**4.92** 是由游离糖制备的，而用乙酸、乙酸酐及硫酸处理**4.92**，就会发生乙酰化，同时发生 C-1—O-1 键的乙酰解，得到全乙酰化的呋喃糖，而结晶的 β-的异构体**4.93** 能以 50%的产率被分离到。用类似的方法，可以先将糖酸的 γ-内酯乙酰化，接着还原内酯基，然后再乙酰化，也能得到相应的呋喃糖乙酸酯化合物。硫代呋喃糖苷也能用于制备 1,2-反式的呋喃糖的乙酸酯(见 2.1.2 节)。

4.92　**4.93**

糖的直链乙酸酯如**4.94**，具有真正醛的性质，能由醛糖的二硫代缩醛的乙酰化，接着用催化剂如汞脱掉硫缩醛来制备。相应的 6-羟基醛**4.95** 至少部分是环状的形式，在这种情况下，由于 O-4、O-5 已被乙酰基保护住，只能由 C-6—OH 与醛基成环，得到七元环的糖衍生物，它的乙酰化进一步给出 D-半乳糖五乙酸酯的异构体**4.96**。

4.94 **4.95** Ac_2O, Py **4.96**

酮糖的乙酰化能产生相当大比例的直链的酮的乙酸酯。例如,L-山梨糖能够用乙酸酐和氯化锌为试剂,得到70%产率的直链五乙酸酯[95,96]。

Ac_2O, $ZnCl_2$ 70%

在某些情况下,特别不活泼的羟基如三级羟基也能被乙酰化,此时4-*N*-二甲基胺吡啶常被用作反应的促进剂[97]。此外,叔丁基氟化铵在THF中能增加乙酸酐的反应性[98]。*N*-乙酰基咪唑用在多羟基化合物的乙酰化时,能增加反应的选择性。

用Mitsunobu的方法(见3.1.2节)能很有效的由醇得到乙酸酯,但它的关键一步是涉及在碳原子处的反应,而不是在羟基处的反应。

能够断裂糖苷键的乙酰解反应已经在2.1.1节中讨论过了。

4.3.1.2 反应

除了甲醇钠外,氢氧化钡、氨、二甲基氨或氰化钾在甲醇中[99,100]或三乙胺在乙醇的水溶液中,都能使糖的乙酰基脱掉,这是碱催化的脱酰基反应,但即使所用的碱性条件比较温和,对某些碱不稳定的基团或游离羰基仍然不适合。此时,酯基能够用氯化氢在甲醇中的溶液来脱除[101]。还能用氯化氢在甲醇-二氯甲烷的混合溶液[$MeCOCl$-$MeOH$-CH_2Cl_2(1~6/50/50)],在苯甲酰基存在下,选择性地脱除乙酰基[102,103]。也能用这种方法,在二级羟基乙酰基存在的情况下,选择性地脱除一级羟基的乙酰基[104],当然,选择性的用酶来脱除也是一种选择。

选择性地脱除端基的乙酸酯能在几种条件下实现[105],五-*O*-乙酰基-α-或-β-D-葡萄吡喃糖**4.97**与3当量的哌啶反应,得到结晶的**4.101**,产率约30%[106]。由于**4.101**在C-2有一个游离的羟基,它能用于制备2-*O*-取代的葡萄糖的衍生物。对这个反应的机制,认为是亲核试剂首先攻击端基的酯的羰基(见图4.21),生成原酸的离子**4.98**,然后开环得到1,3,4,6-四乙酰化的**4.99**,最后在C-1裂解得到二醇**4.100**和生成糖基胺**4.101**。

图 4.21　由葡萄吡喃糖五乙酸酯得到糖基胺

虽然中间物**4.98**能给出 1-乙酸酯**4.99**，但**4.98**的开环也能给出 2-乙酸酯-1-OH 的异构体**4.102**。在碱性条件下，无论是 1-乙酸酯**4.99**，还是 2-乙酸酯的异构体**4.102**，都能形成**4.100**，这意味着酯基能由一个羟基向另外一个羟基迁移。实际上，这样的酰基的迁移是经常能观察到的[2]。例如，1,3,4,6-四-*O*-乙酰基-α-D-葡萄吡喃糖(**4.99**)或 1,3,4,6-四-*O*-乙酰基-β-D-葡萄吡喃糖(**4.103**)，与碘代甲烷和氧化银反应，都能得到 2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-β-D-葡萄吡喃糖甲基苷**4.104**，在这两个反应中，酰基由端基迁移到 2-位，而甲基化发生在平伏键的位置[107]。

在一般情况下，酯基是向一级羟基迁移，如 2,3,4-三乙酸酯**4.105**(α-异构体)，用上述的条件甲基化时，给出 2-位的甲基醚**4.106**为主要产物[108]，但是用 Kuhn 的试剂与 β-异构体**4.107**反应时，得到 4-位取代的异构体**4.108**为主要产物[109](见图 4.22)，这表明，酯基发生了顺序的移动，化合物**4.106**是在**4.105**中的乙酰基由 4-位迁移到 6-位，而 3-位的乙酰基又迁移到 4-位，2-位的乙酰基又迁移到 3-位后才生成的。但是，2-位的乙酰基直接迁移到 4-位的可能性也不能排除。化合物**4.108**是在**4.107**中的乙酰基由 4-位迁移到 6-位后，再甲基化得到的。

图 4.22　酰基由二级羟基向一级羟基的迁移

当酯基在电子性能和立体位阻因素相似的羟基之间发生迁移时,如 β-核呋喃糖衍生物的 O-2、O-3 之间时,会得到混合的糖的酯。但对氨基糖,在碱性条件下,乙酰基由羟基迁移到氨基上是常发生的现象。

乙酸酯的化学中有一个意外的特点,特戊酰基(pivaloates,$t\mathrm{BuCO_2R}$)也有这个特点,即在六甲基磷酸三酰胺中用紫外线照射进行光解时,其断裂在烷基—氧之间发生,得到脱氧的糖如图 4.23 所示[110]。用这个方法,能够以适当的产率使一级和二级的酯脱氧。

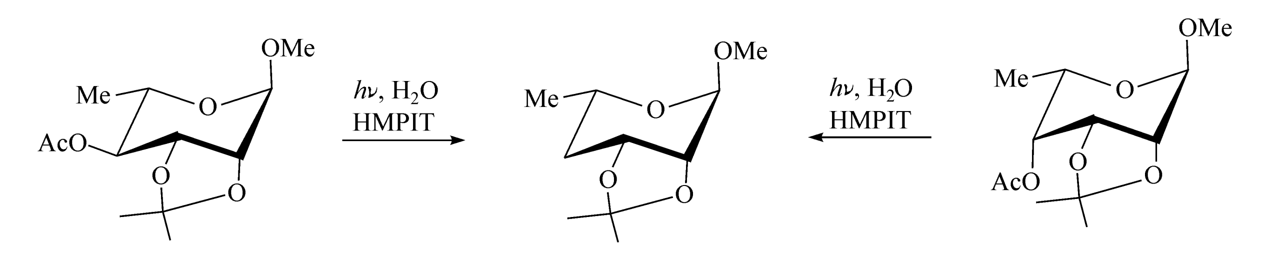


图 4.23　乙酸酯的脱氧

乙酸酯(以及相关的羧酸酯)的其他化学特性是它们在取代反应中的邻基参与作用,(见 3.1.2 节)以及它们转化为原酸酯(见 2.3.2 节)。

4.3.2　另外的羧酸酯

除乙酸酯外,有很多另外的羧酸酯可以在糖上应用,最常见的是苯甲酸酯,它们通常是由苯甲酰氯与糖在吡啶中反应而得。它们同样也能由苄叉基的缩醛选择性的裂解获得,也能通过苯甲酸的阴离子攻击一个带有好的离去基团的碳原子获得(见 3.1 节)。

很多苯甲酸酯的衍生物不如它们的乙酸酯的类似物活泼。例如,苯甲酰化的糖基卤代物,比相应的乙酰化的糖基卤代物的水解要慢,因此也更稳定。但是,苯甲酰基在反应中不是惰性的。例如,它们在亲核的取代反应中很容易进行邻基参与。又如,2,4,6-三甲基苯甲酸酯的稳定性更好,但是还能用氢化锂铝去除[111]。

苯甲酸酯和取代的苯甲酸酯能用于圆二色性的研究,Nakanishi 曾用此方法来测定醇的绝对构型,这个研究还扩展到了对寡糖糖苷键性质的研究[112]。

带有卤元素的乙酸酯在合成中是有用的,因为它们很容易被溶剂化。例如,氯代乙酰基能够用乙酸肼或硫脲在甲醇中选择性的移除,而乙酰基即使是端基的乙酰基在此条件下仍是稳定的[113]。与此类似,三氯乙酰基能够用吡啶为催化剂选择性的移除[114],而三氟乙酸酯的稳定性极差,以至于用甲醇在惰性溶剂中,就能使其选择性的裂解,这能在合成中发现应用。例如,在四氯化碳中,用甲醇处理 4,6-*O*-苄叉基-2,3-二-*O*-三氟乙酰基-α-D-葡萄吡喃糖的甲基苷,在 O-3 上的酯基能被选择性的移除,从而能制备 3-位取代的衍生物[115]。

$\xrightarrow{\text{MeOH,}CCl_4}$

丙酮基乙酸酯（levulinoate，$MeCOCH_2CH_2CO_2R$）能够用肼移除，在所用的反应条件下，乙酰基和苯甲酰基都维持不变。丙酮基乙酸酯能作为保护基，在酸性条件下氧化糖时，它不易迁移[116]。丙酮酸酯（$MeCOCO_2R$）的光敏性在制备酮的化合物中很有用（见3.9.1节），而特戊酰基酯能够转化为脱氧糖的类似物。

长链脂肪酸的糖酯具有表面活性剂的性质和液晶的性质，能够用于制造许多产品，在食品工业中也很有应用前景。例如，蔗糖的八乙酸酯与脂肪酸的甲酯在金属钠存在下，发生酯交换反应，得到近乎定量的蔗糖脂肪酸酯，其产品的性质与色拉油类似[117]。

4.3.3　酶促酰基化和脱酰基[118]

酯酶能催化酯的生成及水解，最近已经被应用在糖化学中，它们有很好的选择性，另一个优点是它们能在有机溶剂中应用，且能大量地操作。

用猪胰腺的酯酶，在吡啶溶液中，能将酰基由羧酸的三氯乙基酯转移到游离的糖上，在一级羟基处成酯。例如，6-*O*-乙酰基-和-丁酰基-D-葡萄糖能分别以76％和50％的产率用这个方法得到，而D-果糖也能用这个方法在一级羟基处酯化，分别得到1-乙酸酯和6-乙酸酯，产率为43％和17％[119]。在四氢呋喃中用这个酶能使6-*O*-丁酰基-D-葡萄糖以50％的产率转化为2,6-二丁酸酯。另外，用由细菌中提取出的一个酯酶，能使6-*O*-丁酰基-D-葡萄糖能以80％的产率转化为3,6-二丁酸酯[120]。

$\xleftarrow[\text{酯酶}]{Cl_3CH_2OC(O)C_3H_7,}$ 50%　　$\xrightarrow[\text{酯酶}]{Cl_3CH_2OC(O)Me,}$ 76%

17% $\xleftarrow[\text{酯酶}]{Cl_3CH_2OC(O)Me,}$　　$\xrightarrow[\text{酯酶}]{Cl_3CH_2OC(O)Me,}$ 43%

酶是手性的，具有对映体的选择性，对不同的糖的对映体显示出很大的选择

性。例如，一个由荧光菌中提取出的酯酶，在催化 6-脱氧-α-D-及 L-半乳吡喃糖的甲基苷的酯化时，具有完全不同的选择性，前者选择在 O-2，而后者则选择在 O-4 酯化[121]。

反转酶的作用是选择性的水解，猪胰腺的酯酶更倾向于移除直立键的酯基。例如，由 2，3，4-三-*O*-乙酰基-1，6-缩水-β-D-半乳糖中移除 O-2 的酯基，得到相应的 3，4-二乙酸酯[122]。

4.3.4　羧酸酯的原酸酯

最为人熟知的、最有用的糖的原酸酯是双环的 1，2-糖基的衍生物，它们能由酰化的吡喃糖的卤代物制备，并且能用于糖苷的合成。这在 2.2.2 节中已讨论。

在糖的另外部位的原酸酯不是很为人熟知，它们能用下列方法制备：①使顺式的、相邻的二羟基与三烷基原酸酯在酸催化下缩合（见图 4.24）；②使环状的酰基氧的阳离子醇化，例如，用路易斯酸处理带有邻位酯基的环氧化合物**4.109**，得到中间物如 **4.110**，再与甲醇反应，得到乙叉基的缩醛**4.111**，其甲基向外（*exo*）的异构体是优势的异构体[123，124]。

图 4.24　糖原酸酯的制备

用适当的三醇，通过前一个方法，能得到三原酸酯，其中三个羟基同时被保护，这个化合物也能用另外的方法制备。例如，在弱的酸性条件下，α-D-核吡喃糖的苄基 1，2-苯甲酸的原酸酯给出 1，2，4-三原酸酯**4.112**，产率 38%[125]，而用对甲苯磺酰氯在含有二甲基甲酰胺的吡啶中处理 1，2-*O*-异丙叉基-α-D-葡萄呋喃糖，得到 70%产率的**4.113**，产物中原甲酸的结构来自二甲基甲酰胺[126]（见图 4.25）。

4.112　　4.113

图 4.25　糖的三原酸酯

三原酸酯能选择性地开环,这在寡糖合成中很有用。例如,甘露吡喃糖 1,2,6-三原酸酯**4.114** 在有催化剂和糖基受体同时存在下,得到 6-位为游离羟基的糖 **4.115** ,而在仅有催化剂存在时,得到 1,6-缩水内醚糖**4.116**[127]。

TMSOTf, $BF_3 \cdot OEt_2$, $C_8H_{17}OH$

4.114　**4.115**　**4.116**

TMSOTf 0.2 当量

阿拉伯呋喃糖三原酸酯**4.117** 在开环时的选择性相同,得到 5-位为游离羟基的糖**4.118**[128]。

EtSH, $SnCl_4$, CH_2Cl_2, −18℃

4.117　**4.118**

原酸酯不再具有羰基的功能,它们对碱是稳定的,但是对酸则非常敏感,主要是由于它们有类似缩醛的结构。在酸性条件下,首先形成酰氧基的阳离子,接着或被水解,或被还原得到如 2,3- *O*-乙叉基的化合物[123,124]。与吡喃糖环融合的五元环的原酸酯水解时,受立体电子效应的控制,主要得到直立键的单酯,因此,α-D-葡萄吡喃糖的 1,2-原酸酯水解时通常主要给出 1- *O*-酰基的化合物,而 β-D-甘露吡喃糖的 1,2-原酸酯水解时则主要给出 2- *O*-酰基的化合物[129,130]。核呋喃糖O-2′,O-3′的原酸酯的酸催化水解,通常给出 2′-及 3′-的酯的混合物,因为在这种情况下

缺少立体电子效应的控制。

由硫代糖苷的2,3-原酸酯能够得到2-位硫代的寡糖,这是通过重排形成的。例如,硫代糖苷**4.119**在TMSOTf的作用下,能首先生成2,3-原酸酯**4.120**,继而得到阳离子**4.121**,然后得到硫参与的阳离子中间体**4.122**,它作为糖基供体,再与作为糖基受体的**4.119**偶联,就得到了L-6-脱氧葡萄糖-β-(1-2)-L-鼠李糖的双糖**4.123**。用这个方法,以鼠李糖的2,3-原酸酯为糖基供体,与另外的糖基受体偶联,也能得到β-连接L-6-脱氧葡萄糖的寡糖,例如,使鼠李糖的2,3-原酸酯**4.124**与糖基受体**4.125**反应,得到双糖**4.126**,在这些反应中,糖基供体的2-位构型发生转换[131](见图4.26)。

图4.26 由糖的2,3-原酸酯合成寡糖

4.3.5 碳酸酯和取代的碳酸酯[132]

4.3.5.1 碳酸酯

糖的碳酸酯早已为人所知,但主要是作为反应的中间体,然而,糖苷的端基异构体**4.127**含有一个与支链糖的分支基团有关的环状碳酸酯,这个化合物已经由链霉菌得来的一个抗生素的甲醇解的产物中分离得到。

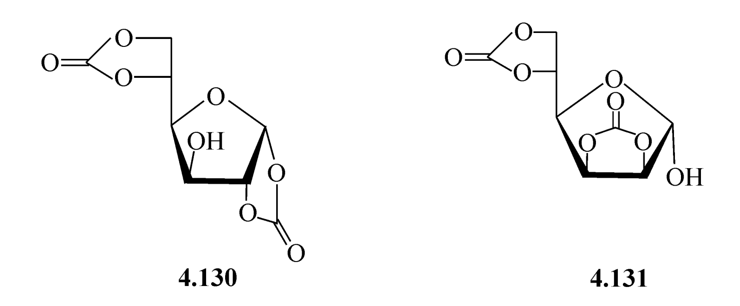
4.127

在制备糖的碳酸酯中,经常用的试剂是光气、烷基氯代甲酸酯以及碳酸二芳基酯。合成环状碳酸酯衍生物则用不同的方法,是用碳酸氢钾在二甲基硫氧化物中、室温下,与糖的一级磺酸酯反应,而此磺酸酯与一个羟基相邻。环状碳酸酯**4.129**就是用这个方法,从 6-磺酸酯**4.128** 得到的[133]。

$\xrightarrow{KHCO_3,\ DMSO}$

4.128　　**4.129**

用光气($COCl_2$)与糖的二醇在吡啶中进行反应,主要产生五元环的环状碳酸酯。D-葡萄糖和 D-甘露糖用光气能分别转化为 1,2∶5,6- 和 2,3∶5,6-的呋喃糖酯**4.130** 和 **4.131**,后者的 1-*O*-烷基化提供了一条制备甘露呋喃糖苷的好的路线。用单羟基的化合物与光气反应,得到氯代甲酸酯(ROCOCl),它们本身就是碳酸化的试剂,与另外的醇或与另一个分子的糖反应,得到桥状的分子间的酯($ROCO_2R$)。



4.130　　**4.131**

二羟基的糖**4.132** 与氯代甲酸酯在有机碱中的反应,通常在 6-位酯化,得到碳酸酯**4.133**,它能用于合成 3-位取代的木糖的衍生物。当用位阻大的酯如氯代甲酸异丁酯时,在一级羟基取代的专一性增加。在碱性的水溶液中,分子内的酯交换反应能同时发生,得到环状的碳酸酯。例如,当用氯代甲酸苄基酯在碱性的二噁烷水溶液中,与 1,2-*O*-异丙叉基-α-D-葡萄呋喃糖(**4.134**)反应时,得到 3-*O*-苄氧羰基-5,6-碳酸酯**4.135**(见图 4.27),接着氢解就能除掉 C-3 的取代物,**4.135** 中的 5,6-环状碳酸酯就是分子内酯交换反应的结果,因为**4.134** 与氯代甲酸苄基酯的初始产物就是 3,6-二-*O*-苄氧羰基的衍生物。1,2-*O*-异丙叉基-α-D-葡萄呋喃糖的

5,6-碳酸酯(**4.129**),能由**4.134** 与碳酸二乙基酯在甲醇钠存在下反应得到,或者通过 6-烷氧基或 6-芳氧基-羰基的化合物得到,或者由光气的直接酯化得到。

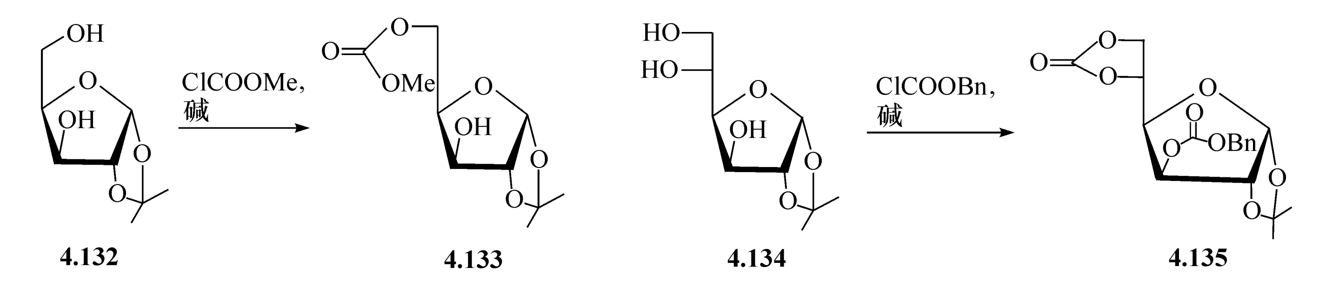
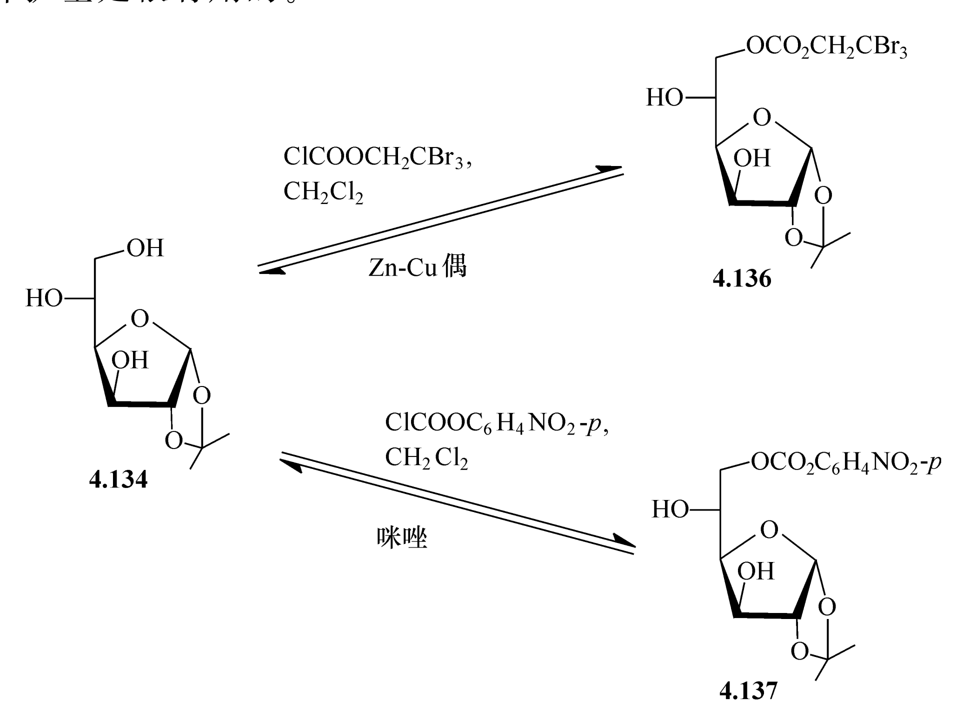


图 4.27 环状碳酸酯及中间物

因为是酯,所以碳酸酯很容易用碱断裂,但它们在酸性条件下,通常是稳定的,另外,由于环状的酯容易由相邻的二羟基形成,因此碳酸酯能作为相邻二羟基的保护基,它的性质刚好与酸不稳定的异丙叉基的缩醛相反。上面所提到的在合成 α-甘露呋喃糖苷的应用表明了它在合成中的价值。

2,2,2-三溴乙基氯代甲酸酯对一级羟基显示了很好的专一性,如从**4.134** 得到酯 **4.136**。**4.136** 在中性的条件下,用锌-铜偶,能重新转化为原来的醇。用类似的方式,对硝基苯基氯代甲酸酯产生化合物**4.137**,用咪唑处理,它就能断裂,而在这些条件下,乙酸酯和大多数的其他羧酸酯都是稳定的。因此这些试剂在合成工作中用作保护基是很有用的。



4.3.5.2 硫代碳酸酯

在碳酸酯中的任意一个、两个或三个氧原子被硫原子取代,就得到了硫碳酸

酯，有七种不同的硫碳酸酯[R¹SC(O)OR²、R¹OC(S)OR²、R¹OC(O)SR²、R¹SC(S)OR₂、R¹SC(O)SR²、R¹OC(S)SR² 以及 R¹SC(S)SR₂]。其中磺原酸酯、环状的硫碳酸酯以及苄基硫羰基的衍生物在糖化学中尤其重要。

纤维素的磺原酸酯，是由合成粘胶纤维基本材料，单糖的磺原酸酯是大家熟知的。磺原酸甲酯[ROC(S)SMe，**4.138**]是由二硫化碳与糖羟基的钠的衍生物反应，接着再与碘代甲烷反应而得[132]。在游离基引发剂的存在下，**4.138** 很容易与三丁基锡化氢反应，这是制备脱氧糖的一个好方法，所产生的糖的碳游离基在合成中也很有用。单糖的磺原酸酯**4.138** 在热解的条件下，通常异构化为糖的硫衍生物**4.139**，它能够脱硫还原，也得到脱氧的衍生物[133](见图 4.28)。

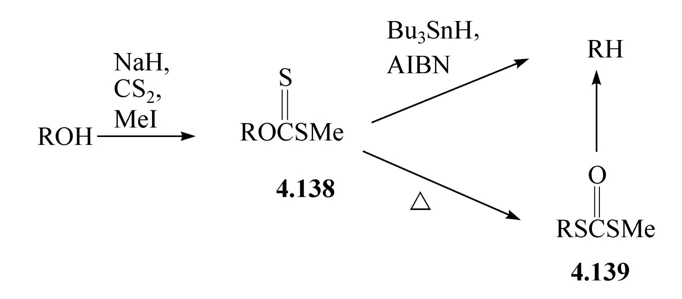


图 4.28　糖磺原酸酯的反应(R=糖基)

但是，如果在糖的磺原酸酯基团旁边有一个脱氧的碳原子，如**4.140** 所示的结构，热消除反应就能够发生[134]，得到烯基的化合物**4.141**。**4.141** 同样能由 1,2-二磺原酸酯如**4.142** 与三丁基锡化氢反应得到[135]，或者由 1,2-顺式的二醇经由硫碳酸酯**4.143**，在亚磷酸三甲基酯中加热获得[136](见图 4.29)。

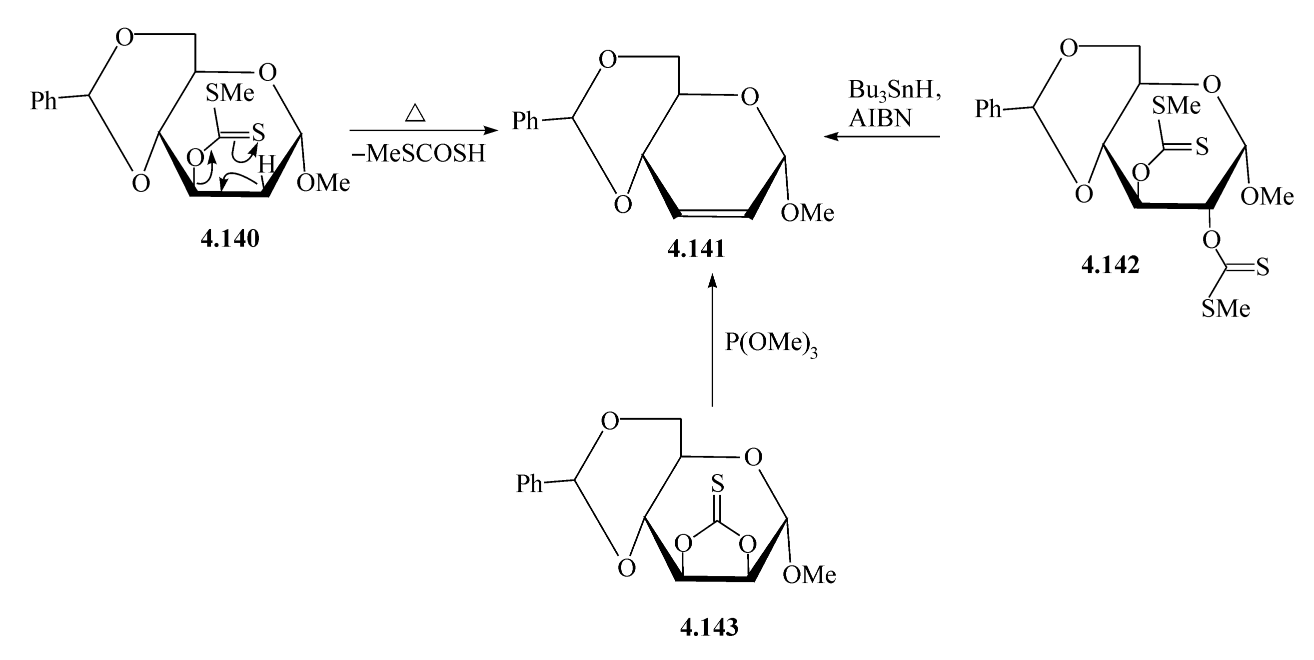


图 4.29　糖磺原酸酯的消除反应

苯氧基硫羰基酯(PhOC ═SOR),由相应的氯代物(PhOC ═SCl)和糖反应制备,当用三丁基锡化氢和游离基的引发剂处理苯氧基硫羰基酯时,同样产生糖的碳游离基以及脱氧糖[137]。

由末端1,2-羟基得到的环状的硫碳酸酯,能用于产生一元醇,或者是一级醇(由三丁基锡化氢进行游离基开环,接着将得到的一级酯的中间物在碱性条件下水解,得到一级醇),或者是二级醇(与碘代甲烷反应,得到一级的碘、二级的甲基硫碳酸酯,然后还原转化为末端脱氧的二级醇化合物)[138,139],见以下的反应式

糖的衍生物中苄基硫羰基酯的引入,能够用苄基硫羰基氯(PhCH₂SCOCl)与糖如1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-α-D-葡萄糖反应来实现,得到3-位用苄基硫羰基保护的糖。这个保护基在酸性条件下是稳定的。例如,1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-3-*O*-苄基硫羰基-β-D-葡萄糖,在酸性的条件下移除异丙叉基,3-位的苄基硫羰基维持不变(见下面的反应式)。这个3-位的酯是*O*-取代的酯,就能在温和的碱性条件下脱掉酯基,或用过氧化氢,或用Raney镍催化氢化,还原为3-位为游离羟基的化合物[140]。

4.3.5.3 氨基甲酸酯(脲烷)

苯基氨基甲酸酯也有比较稳定的优点,特别是对酸稳定,能够在温和的条件下引入,已经发现它们适用于部分酰化的糖的取代位置的测定。因为部分乙酰化的糖是不能直接甲基化的,否则会发生酰基的迁移。在苯或吡啶中加热苯基异氰酸酯和带

有游离羟基及乙酰基的糖,酯化就能发生,得到苯基氨基甲酸酯(见图 4.30),然后将产物用酸脱掉乙酰基,再进行甲基化,接着用氢化锂铝还原氨基甲酸酯,就得到了稳定的甲基化的产物,甲基的位置就是原来乙酰基的位置,如图 4.30 所示。

图 4.30　部分酰化的糖的酰基位置的测定

4.3.6　磺酸酯[141, 142]

在糖化学中磺酸酯的极端重要性,是源于磺酸基在亲核的取代反应中,有极好的离去基团的特性,另外也源于这些衍生物在反应时,有烷基—氧(R—O)键断裂的特性[见图 4.31(a)],而非 S—O 键断裂[见图 4.31(b)]。大多数的其他酯的反应是经由类似于反应(b)的途径,因此不是在糖链的碳原子上进行化学转化。用磺酸酯能进行很多的反应,很多取代的产物和由消除磺酸酯得到的不饱和的化合物都是熟知的。分子间的亲核反应,能够在糖链上引入不同的取代基,而分子内的羟基的亲核取代反应,得到了缩水内醚糖的产物,同时,糖的其他碳原子也能作为亲核试剂产生重排的、环变化的产物,承载磺酸酯的碳原子在取代反应中发生了构型翻转。

图 4.31　糖磺酸酯的反应

甲磺酸酯**4.144** 和对甲苯磺酸酯 **4.145** 是最常用的,它们常常经历所需的取代或消除反应,特别是在双偶极的非质子溶剂如六甲基磷酸三酰胺、二甲基硫氧化物或二甲基甲酰胺中。但是,对亲核试剂难以接近的取代反应,用含有强的吸电子基团的磺酸酯有很大的优越性。对硝基苯磺酸酯**4.146** 就经常用,但更有效的是三氟甲磺酸酯**4.147**[143]以及咪唑磺酸酯**4.148**[144]。研究表明,这后两个磺酸酯,

能进行一些用对甲苯磺酸酯不能进行的取代反应。例如，对于 1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-D-葡萄糖的 3-磺酸酯，攻击 C-3 的亲核试剂，必须进入在糖环和 O-1 和 O-2 的缩醛环之间的、向内的空间，因而遭遇 O-1 和 O-2 孤对电子轨道的静电排斥作用，带电荷的亲核试剂受到的阻力就很大，很少发现能与**4.145** 的对甲苯磺酸酯进行取代反应的试剂，碘就不能与它反应。但是对三氟甲磺酸酯**4.147**[142, 143]和咪唑磺酸酯**4.148**[144]就能反应，得到阿罗糖的碘代物，前者的产率 84%，而后者为 71%。

糖化合物的另外几个结构特性也抑制磺酸酯的取代反应，这已经被认为是亲核试剂方法的障碍。例如，具有**4.149**～**4.151** 结构单元的化合物对亲核试剂的攻击都是相对惰性的，因为在 S_N2 的过渡态，**4.149** 在环上的氧，**4.150** 中直立键的 O-1 以及 **4.151** 中直立键的 O-4，对亲核试剂的进攻有抑制的作用[145]（见图 4.32）。用磺酸酯在取代和消除反应的其他特征，已经在第三章中 3.1.1 节和 3.1.2 节加以讨论。

图 4.32 糖磺酸酯的结构特性

磺酸酯通常是在冷的吡啶中用磺酰氯与羟基反应制备，但是，对三氟甲磺酸酯是用三氟甲磺酸酐为试剂。偶尔也用 *N*-磺酰基咪唑，活性最大的咪唑磺酸酯是由糖的氯磺酸酯制备的。对甲苯磺酰氯在吡啶中对一级羟基有很好的选择性，例如，已糖苷给出 6-对甲苯磺酸酯作为初始的产物，但是在更强烈的条件下，二级羟基也能被酯化，所得到的对甲苯磺酸酯有足够的反应活性，能被反应中存在的卤离子取代，得到糖的卤代物。α-D-葡萄吡喃糖甲基苷与过量的对甲苯磺酰氯在热的吡啶中反应，得到 6-氯代的葡萄糖三对甲苯磺酸酯**4.152** 和 4,6-二氯代的半乳糖二对甲苯磺酸酯**4.153**[146, 147]。

可以预料,用游离糖也能发生这样的取代反应,确实,当 D-葡萄糖与过量的对甲苯磺酰氯在冷的吡啶中反应时,得到糖基的氯代物**4.154** 。如果用有限量的试剂,糖的 6-位首先被磺酸酯化,接着是 2-位被酯化。令人不可思议的是端基的羟基竟是最不容易反应的,在吡啶中进行游离糖的磺酸酯化,能同样导致生成糖基吡啶盐的生成,它可能是被溶剂吡啶直接取代糖基的磺酸酯基得到的,或者是通过糖基氯代物的中间体得到的。在反应物水解时,得到 O-1 不取代的产物,这也许能解释端羟基在磺酸酯化时的低反应活性,即 O-1 的磺酸酯容易生成,但能被氯取代最终被吡啶取代,得到糖基吡啶盐,水解后得到 O-1 不取代的产物。

TSCl, Py

4.154

用甲磺酰氯在二甲基甲酰胺中,与己吡喃糖苷反应,是用氯取代 6-位羟基的一个方法,这个反应可能经过 6-位磺酸酯的中间体(见 3.5.1 节)。

磺酸酯在温和的酸性和碱性条件下都是稳定的,如它们在碘代甲烷甲基化的条件下不发生变化,但是在碱性的水溶液中磺酸酯要发生键的断裂,只要在分子内的适当位置存在着亲核的试剂,就能在这种条件下发生分子内的亲核反应,得到缩水内醚糖。但是如果在分子内不存在亲核试剂,那就发生水解反应,S—O 键发生断裂,而原来磺酸酯的碳原子的构型得以维持。但是,更为经常发生的是,磺酸酯在钠汞齐、或钠在液氨中、或用 Raney 镍氢化处理,都得到原来的醇,同时只要有可能,就也有缩水内醚生成。对甲苯磺酸酯能够在含三乙胺的甲醇中光解,而苯甲酰基和苄基在此条件下是稳定的[148]。反过来,苯甲酸酯在碱性条件下要水解,苄基能够被氢解移除,而对甲苯磺酸酯在氢解条件下稳定。因此,苯甲酰基、苄基和对甲苯磺酰基是三种不同的羟基的保护基,它们能在其余两个基团存在的情况下,移除任意一个保护基。对甲苯磺酰基的移除,还能通过由光活化的电子富集的芳香族化合物转移电子来完成[149]。

另外一个移除磺酸酯基的方法涉及氢化锂铝还原。但是,这样的还原既能发生在对 C 的攻击上[见图 4.31(a)],也能发生在对硫的攻击上[见图 4.31(b)]($X=H^-$),因此能得到初始的醇或脱氧的类似物。通常,一级酯给出脱氧的化合物,而二级的磺酸酯产生醇,例如,由 2-脱氧的二对甲苯磺酸酯**4.155** ,能制备出 2,6-二脱氧的单羟基化合物**4.156** ,后者是抗生素糖染色体 A 中的 α-糖苷[150]。

$LiAlH_4$, Et_2O,
C_6H_6, 回流

4.155　　**4.156**

这个反应经常用于由一级的磺酸酯制备脱氧的化合物，但是对二级磺酸酯的脱酯，这个反应就不可靠。有几种可能的还原途径，它们之间有微妙的平衡，随反应条件不同，产物也有相应的变化。如用氢化锂铝在无水四氢呋喃中处理二甲磺酸酯**4.158**，得到二醇**4.159**及其3,6-缩水内醚的衍生物，这个内醚肯定是由于二级磺酸酯基的脱酯化反应而生成的[151]，而当还原反应在乙醚/苯中进行时，6-脱氧的**4.157**是主要产物(图4.33)。另外一个还原移除一级取代物的氧的方法，涉及在丙酮中用碘化钠，然后再将所得到的碘代物还原。

图4.33　在不同反应条件下用氢化锂铝还原磺酸酯的产物

虽然磺酸酯类一般不发生分子内的迁移，但这样的异构化能在缩水的核苷三氟甲磺酸酯**4.160**中发生，在室温下，在吡啶、六甲基磷酸三酰胺或二甲基硫氧化物中，能重排为3′-取代的酯**4.161**[152]。

磺酸衍生物的另外一种类型是其中的一个糖的碳原子直接与硫相连，它们之所以引起人们注意，是由于发现**4.162**是硫脂的组成部分，而硫脂存在于光合成植物的组织中。这个糖的组分已经由相应的6-对甲苯磺酰化的葡萄糖的衍生物，通过用亚硫酸酯取代对甲苯磺酸酯而得，也可以用亚硫酸氢盐与化合物**4.163**的双键通过游离基加成而得到[153]。

4.3.7 硫酸酯和氯代硫酸酯

4.3.7.1 硫酸酯[154]

对糖的硫酸酯的特殊兴趣，源于这样的糖酯存在于海藻多糖卡那胶和琼脂中，也存在于各种动物的黏多糖如肝素中。

特殊的单糖的硫酸酯能用磺酰基氯在吡啶中，或用三氧化硫-吡啶络合物，对糖的羟基进行酯化来制备。D-葡萄糖-3-硫酸酯 **4.164** 和 D-葡萄糖-6-硫酸酯 **4.165**，能够分别由 1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-D-葡萄呋喃糖和 1,2∶3,4-四-*O*-乙酰基-D-葡萄吡喃糖方便地制备(见图 4.34)。

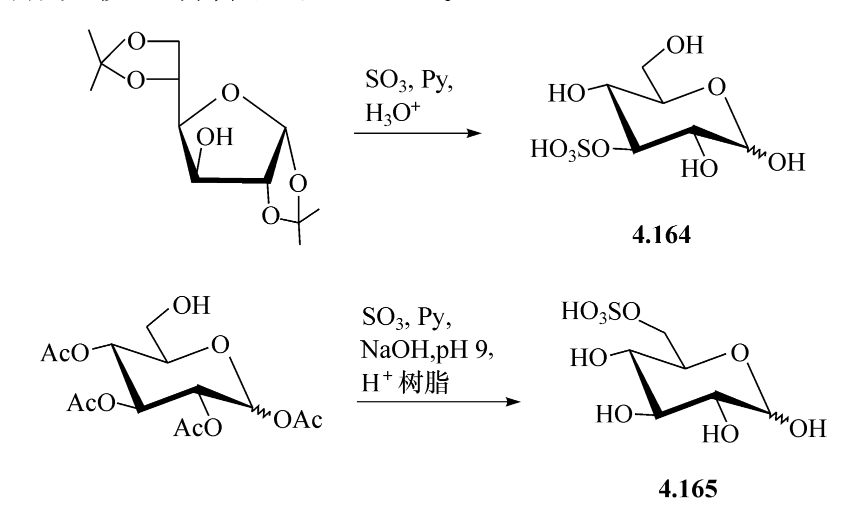


图 4.34　D-葡萄糖的 3-硫酸酯和 6-硫酸酯的制备

由反应所得到的硫酸酯，在移除一般保护基的、温和的酸性或碱性的条件下是稳定的，但它们在强的酸性或碱性的条件下不稳定。在强酸性的条件下，直接的水解反应发生，S—O 键发生断裂，其断裂的速度与糖苷键水解的速度相当，但是在强碱性的条件下，通常发生 C—O 键的断裂，如果可能的话会形成缩水内醚，就像磺酸酯发生的反应。α-D-半乳吡喃糖甲基苷的 6-硫酸酯，因此容易转化为 3,6-缩水内醚糖(**4.166**)，但是当 C-3 的羟基用碱稳定的取代基保护后，硫酸酯的稳定性就增加了很多。

HO　OSO_3H　　TsCl, Py　　OMe
HO　HO　OMe　　HO　HO

4.166

当用碱处理时，取代反应发生，得到环氧化合物，此环氧化合物接着与甲氧基离子反应，给出甲基化的产物，这个甲基化位置的鉴别就确定了原来硫酸酯的位置。用

这个方法,由藻中分离出的、含有硫酸化的 1,4-连接的 D-木多糖,产生 2-*O*-甲基-木糖,这表明环氧化合物的结构为**4.167**,因此硫酸酯同样也在 2-位[155](见图 4.35)。

图 4.35　由甲基化位置推断硫酸酯位置(R 代表聚合物链)

酸性大的硫酸酯经常被制备成钙盐、钡盐、环己铵盐或生物碱盐,以便操作或储藏,它们能用色谱法很好的分离。

氨基的 *N*-硫酸化能够在 pH=9 的水溶液中,用三氧化硫-三甲基胺络合物选择性地完成[156]。

4.3.7.2　氯代硫酸酯、环状硫酸酯以及亚硫酸酯

硫酰氯(SO_2Cl_2)能够与适当的二醇反应,得到环状的硫酸酯。例如,用过量的吡啶,使 4,6-*O*-苄叉基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷与硫酰氯反应,得到 2,3-环状的硫酸酯**4.168**,这可能是由于在这些条件下,首先形成 2-*O*-氯代硫酸酯和 3-*O*-氯代硫酸酯单硫酸酯,然后单硫酸酯倾向于进行分子内的反应,进一步酯化[154],得到环状的硫酸酯。但是当用少量的吡啶时,得到 2,3-二-*O*-氯代硫酸酯**4.169**,另外,值得注意的是,二氯代硫酸酯**4.169** 在吡啶中,即使在 0 ℃,也能环化为**4.168**[157](见图 4.36)。

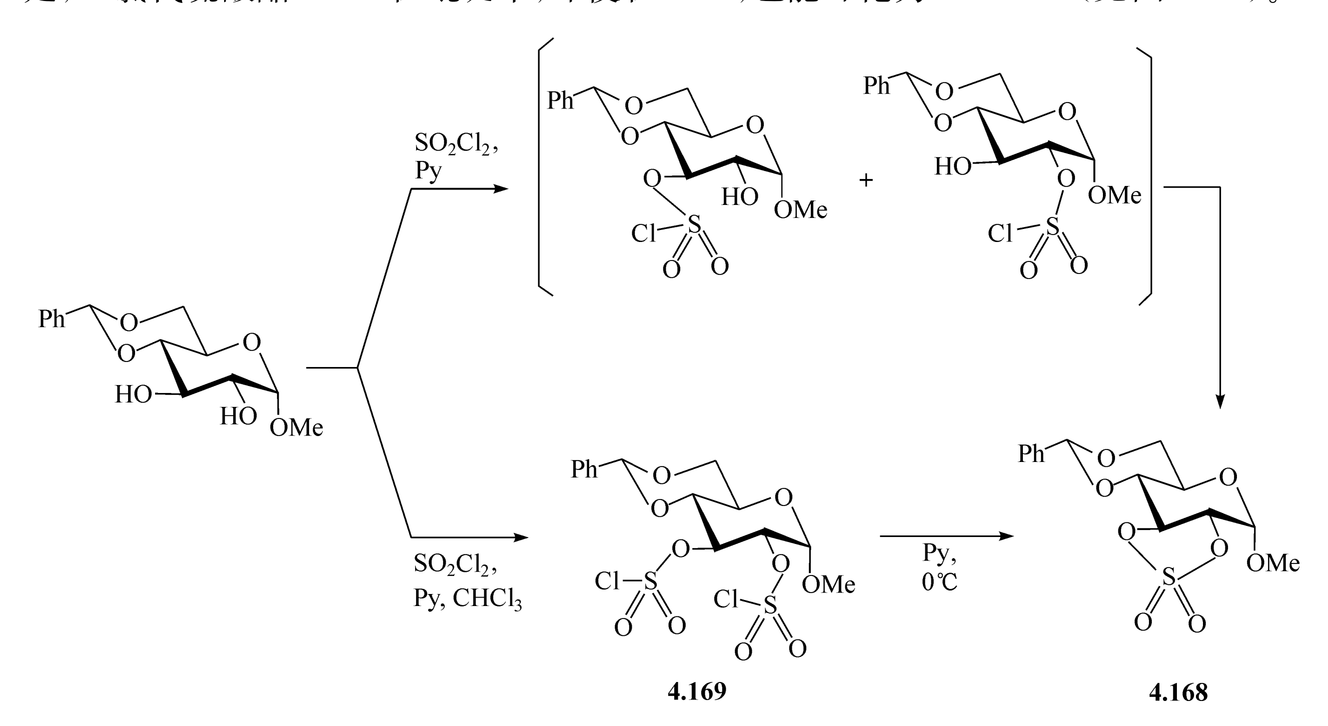


图 4.36　环状硫酸酯与氯代硫酸酯

多羟基的化合物能够进一步反应。在糖与磺酰氯反应时,不仅发生酯化,而且所得到的不稳定的酯,能被反应介质中存在的氯离子进行亲核取代。依赖于所用的反应条件,α-D-葡萄吡喃糖甲基苷既能转化为四氯代硫酸酯**4.170**,也能产生氯代的半乳糖衍生物**4.171**[158]。

由 D-葡萄糖本身,用图 4.37 中所标明的试剂,在 20℃反应,得到 α-D-半乳吡喃糖的氯代物**4.172**[159]。近似的是,D-木糖也给出阿拉伯糖的类似物**4.173**,但是当反应在−70 ℃条件下进行时,2,3,4-三氯代硫酸化的 β-D-木吡喃糖基氯**4.174**能以高产率分离到(见图 4.37)。这后一个产物对制备 α-D-木吡喃糖苷是有用的糖基化试剂,因为氯代硫酸酯不参与在 C-1 的取代反应,并且能在碳酸钡的存在下,用碘化钠在甲醇的水溶液中移除。

图 4.37　葡萄糖与木糖的氯代硫酸化反应

蔗糖和硫酰氯反应,先得到八氯代硫酸酯,然后氯会相继被引入 C-6′、C-6、C-4 及 C-1′,在脱除酯基后,能得到一系列脱氧的氯代双糖,其中有一些有很大的甜度[160,161]。**4.175**(R＝OH)是已经商业化的产品,比蔗糖甜 650 倍,而当 C-4 的羟基被卤原子取代时,甜度有显著增加,且随卤原子的大小变化,对**4.175**,当 R＝F、Cl、Br、I 时,其甜度的系数依次为蔗糖的 1000 倍、2000 倍、3000 倍和 7500 倍[162,163]。

SO_2Cl_2

4.175

环状的硫酸酯同样能由相应的亚硫酸酯(由二醇与亚硫酰氯反应而得),通过用高锰酸盐、或三氯化钌、或高碘酸盐氧化制备。与简单的硫酸酯不同,环状的硫酸酯在酸溶液中比较容易发生 C—O 键的断裂。例如,1,3∶2,4-二-*O*-乙叉基-D-葡萄糖醇的 5,6-环硫酸酯**4.176**,水解后给出 3,6-缩水-D-葡萄糖醇**4.177**,产率高[164]。

H_2SO_4,
0.015 mol/L,
100℃

4.176　　　　**4.177**

1,2-二醇的环状的硫酸酯以及环状的亚硫酸酯,能够作为环氧化合物的类似物,用于开环的反应中。对 L-阿拉伯吡喃糖甲基苷的 3,4-环亚硫酸酯,用叠氮基能选择性的在 4-位开环,得到 D-木吡喃糖甲基苷的衍生物;对 1,6-缩水-2,3-环硫酸酯的 D-甘露吡喃糖的 3-*O* 硅化物,用叠氮基能选择性的在 2-位开环,得到 1,6-缩水- D-葡萄吡喃糖的衍生物。如图 4.38 所示,这也进一步阐明了环状的亚硫酸酯以及环状的硫酸酯作为离去基团的特征[165~167]。

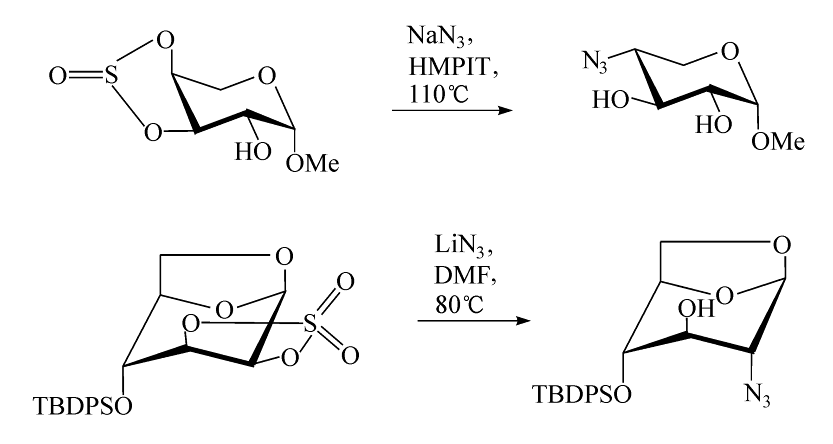


图 4.38　环状硫酸酯及亚硫酸酯的开环反应

4.3.8 磷酸酯[168]

人们对糖的磷酸酯感兴趣,主要是源于它们在生物化学中的特殊重要性,它们在一些基本的生理过程中如糖的生物合成和代谢中,起着非常重要的作用。此外,D-核糖以及它的2-脱氧的衍生物是核酸以及各种辅酶的基本组分。

特殊的磷酸酯能够用化学和酶学的方法合成。在化学上,糖基的磷酸酯由糖基的卤代物或端基为游离羟基的糖制备,而非端基碳的磷酸酯要用部分保护的糖来制备。在生物化学上,它们是通过酶作用于底物来制备,这样的生物过程适合特殊磷酸酯的大量制备,这主要归功于Whitesides的研究,他证明了相关的酶是能够被分离,并能在实验室中应用。因此,这些酶同样能被用于制备各种各样的天然产物以及它们的类似物。

化学合成的方法仍维持其重要性,如用二苄基磷酸银与乙酰化的糖基卤代物反应,接着催化移除保护基,就得到了β-D-葡萄吡喃糖磷酸酯**4.178**。另外,这些化合物也能由糖的全乙酸酯与无水的磷酸反应得到,所用的条件类似于由糖的全乙酸酯制备其乙酰化的糖基卤代物以及乙酰化的芳基糖苷的条件(见2.2.1节)。**4.178**的α-异构体**4.179**能够用这个方法,由五乙酰基β-D-葡萄吡喃糖制备,相应的1,6-二磷酸酯**4.180**也类似的由1,2,3,4-四乙酰基葡萄糖的6-磷酸酯制备(见图4.39)。另外,糖基的磷酸酯也能从糖基三氯乙酰基亚氨酯[5]或糖的1,2-原酸酯制备[169]。

图4.39　糖基磷酸酯的制备

在非端基的酯化通常是用特定的取代的化合物,所用的磷酸化试剂为二苄基磷酰氯[$(PhCH_2O)_2POCl$]或二苯基磷酰氯[$(PhO)_2POCl$]在吡啶中的溶液。D-半乳糖的2-磷酸酯**4.181**的合成如图4.40所示[170],磷酸酯基同样能够通过亲核取代的方法引入,所用的试剂如二苯基磷酸锂[$(PhO)_2POOLi$],使其与1,2,3,4-四-*O*-乙酰基-6-*O*-对甲苯磺酰基α-D-葡萄吡喃糖反应,取代6-位的对甲苯磺酰基,就得到葡萄吡喃糖6-磷酸酯的衍生物(见图4.40)。

图 4.40 半乳糖 2-磷酸酯及葡萄糖 6-磷酸酯的制备

肌醇的磷酸酯最近很令人感兴趣，特别是 D-myo 肌醇的 1,4,5-三磷酸酯**4.182**，它对钙离子在动物细胞中的移动，是一个关键的第二信使，最近已经用几种磷酸化的方法来合成它。例如，把三-*O*-取代的肌醇的游离羟基，用二异丙基氨锂活化为锂的衍生物，再用四苄基焦磷酸酯[$(BnO)_2P(O)OP(O)(OBn)_2$]与其反应[171]。另外，也能用二苄基磷酰基氟[$(BnO)_2POF$]在乙腈中，用氟化铯为促进剂或用[$(BnO)_2POF$]在四氢呋喃中用丁基锂为试剂反应得到[172]。另外一个完全不同的方法是先制备亚磷酸酯，然后将其氧化为磷酸酯。例如，用叔丁基过氧化氢氧化，这个方法的优点是，它能由用磷酸酯桥连接的两个糖单元，制备二磷酸酯[173,174]。

单磷酸酯具有很强的酸性，通常以其金属盐或环己胺盐的形式分离或储存，能够用离子交换树脂很好地精制。糖基磷酸酯对酸不稳定，但对碱相对稳定，与其他磷酸酯一样，它们在强碱中水解。D-葡萄糖的 6-磷酸酯能被 0.2 mol/L 的碱溶液，在 100℃，3min 内水解 60%。糖的 3-磷酸酯，其酯基处于羰基的 β-位，通过消除反应的机制，降解得很快，得到间糖精酸(metasaccharinic acid)(见 2.1.8 节)。糖的 2-磷酸酯在酸性介质中是不稳定的(可能是作为烯醇基酯水解)，而另外的磷酸酯对酸较稳定。

磷酸酯通过环状二磷酸酯的迁移能在酸性、特别是碱性介质中发生(参考 4.3.1 节乙酰基的迁移)，这就提供了一个制备特殊的磷酸酯的方法。1,2-*O*-异丙叉基-D-木呋喃糖的 3-磷酸酯**4.183**，能够环化，得到 3,5-二酯**4.184**，它能水解为 3-磷酸酯**4.183** 和 5-磷酸酯**4.185** 的混合物。其他单磷酸酯的环化，同样能在二环

己基碳亚胺(DCC)存在下进行。例如,葡萄糖的 6-磷酸酯和核呋喃糖的 2-磷酸酯,能分别给出 4,6-环状的酯**4.186** 或 2,3-环状的酯**4.187**(见图 4.41)。另外,环状的酯也能由适当的二醇与 $PhOPOCl_2$ 直接进行取代反应制备。

图 4.41　环状磷酸酯的生成

4.3.9　硝酸酯[175]

很多糖的衍生物含有硝酸酯的基团,既有单硝酸酯,也有全硝酸酯,但至今在天然产物中仍鲜见硝酸酯的存在。

糖基的硝酸酯大多是由酰化糖基卤代物或全乙酸酯或全苯甲酸酯与硝酸在氯仿溶液中反应,制备很容易。在卤代物的情况下,还可以令其与硝酸银反应。在非端基碳的硝酸化同样能用硝酸在氯仿中实现,但是在有些情况下,冷的乙酸酐作溶剂更好,因为在这个条件下,缩醛的环不会破坏。二硝酸酯**4.188** 是由相应的二醇用此方法直接制备。五氧化二氮在氯仿中的溶液也能作为硝酸化试剂使用。制备一级硝酸酯,能用硝酸银与一级碘进行取代反应,而这个一级碘的化合能用一级磺酸酯和碘代甲烷制备。

糖的单硝酸酯和二硝酸酯通常是稳定的结晶化合物,但是多硝酸酯的衍生物对热和震动都非常敏感。除了连在端基的外,硝酸酯的基团对酸的稳定性尚好,因此在它们的存在下,能够移除缩醛基。同样,在酰化和温和的碱性条件下,硝酸酯

的基团也不受影响。当用强碱时,它们的反应是复杂的,硝酸酯的性质介于磺酸酯和羧酸酯之间,因此既能发生 C—O 键的断裂,又能发生 N—O 键的分解。但是,通过 β-消除硝酸能使糖降解,发生一系列的反应。用氢化锂铝或肼能够很好地还原移除硝酸酯。

虽然二级的硝酸酯用碘离子处理时,不容易发生直接的脱酯化反应,但是一级酯的行为就像磺酸酯,容易得到碘取代的化合物。末端的相邻的二硝酸酯能经历消除反应,得到烯类的产物。

4.3.10 硼酸酯 $B(OR)_3$[176]、硼酯 $R'B(OR)_2$ 及 $ROBR_2$

在水溶液中,不同的二醇能与硼酸反应,得到离子化的酯如**4.189**,它在糖化学中有很多的应用。通过研究含硼酸的葡萄糖水溶液的电导,能够确定 α- 和 β-D-葡萄吡喃糖的端基构型。这种类型的离子还能用于糖的电泳的检测,此时,离子迁移的速度依赖于络合度,基于这个原则,已经发展了一个宝贵的分析技术,它也能有助于确定二醇的构型。例如,用这种方法能确定 D-型糖**4.190**。**4.190** 是自然界中存在的支链糖的一个对映异构体,测定时发现它含有一个顺式的 C-3—C-4 二醇,因为它的吡喃糖甲基苷与硼酸的络合物**4.191** 在电泳图上的有相当大的迁移,而相应的 C-3 的叉向异构体**4.192** 由于 C-3—C-4 二醇成反式,与硼酸形不成络合物,在电泳图上不移动,这样就区分了顺式和反式的二醇(见图 4.42)。

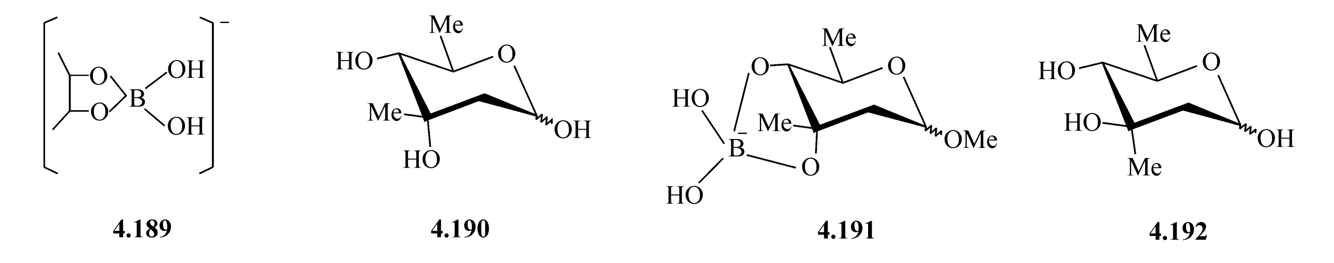


图 4.42 顺式二醇与硼酸的络合物

纯的糖的硼酸酯并不为人熟知,很可能是由于在这些衍生物的合成中,生成了二聚体**4.193**,而使问题复杂化,或者在多羟基的情况下,生成了不同的三硼酸酯**4.194**,但是这一系列的硼酸酯仍然有它们的价值。例如,硼酸在丙酮中,在硫酸存在下,与 D-葡萄糖反应,给出了一个结晶的衍生物**4.195**,它是制备 6-位取代的葡萄糖的合适的原料。用甲醇处理这个产物,就能释放出硼酸酯的保护基,而接着蒸馏,就能移除挥发性的硼酸三甲基酯的副产物(见图 4.43)。

对合成糖的硼酸衍生物的更理想的试剂,是苯硼酸 $PhB(OH)_2$,它通常与二醇反应,在温和的条件下,得到简单的环状的酯。此环状的酯对酯化、糖基化反应以及对二甲基硫氧化物氧化的反应稳定,同时又能在很温和的条件下移除,这是这个试剂的优点。硼酯的生成一般是通过在苯中加热糖和这个试剂,通过恒沸去水

而得到，反过来，把水加到硼酯在有机溶剂的溶液中，硼酯就能发生断裂。释放出的游离硼酸可以用阴离子交换树脂移除，也能在1,3-丙二醇的存在下，通过蒸馏将生成的环状的硼酯移除。由α-D-葡萄吡喃糖的甲基苷，能高产率的生成4,6-硼酯，由它能制备2,3-取代的葡萄糖苷。在吡喃戊糖苷系列化合物中，阿拉伯吡喃糖苷及来苏吡喃糖苷分别生成3,4-的环状硼酯和2,3-的环状硼酯，说明这个试剂容易与顺式的二醇反应。但是与核吡喃糖苷及木吡喃糖苷，得到2,4-环状的硼酯，如木吡喃糖苷的2,4-环状硼酯**4.196**。此时这个试剂有专一的选择性，由所得到的2,4-环状的硼酯**4.196**，能够合成3-位取代的糖苷**4.197**，也能被氧化为**4.198**。硼酯还能用于保护核苷的2,3-位羟基，得到5-磷酸化的核苷**4.199**，如图4.44所示[176]。

图4.43 不同的硼酸酯

图4.44 苯硼酸的应用

苯硼酸还能作为吡喃糖的顺式-顺式-1,2,3-三醇的检测试剂，因为有这种结构特征的化合物，当加到溶剂中时，在纸色谱上有快的移动性。这是由于，由1,3-二直立键的二醇形成的硼酯和中间的平伏键的羟基配位，变得更加稳定，如结构式**4.200**所示。

乙基的硼酯也有特殊的应用，例如，D-来苏糖和D-甘露糖在与乙基硼酸二甲酯在酸性树脂存在下加热回流时，分别得到呋喃糖甲基苷的硼酯**4.201**和**4.202**，

由此能得到高产率的不取代的糖苷[177](见图 4.45)。

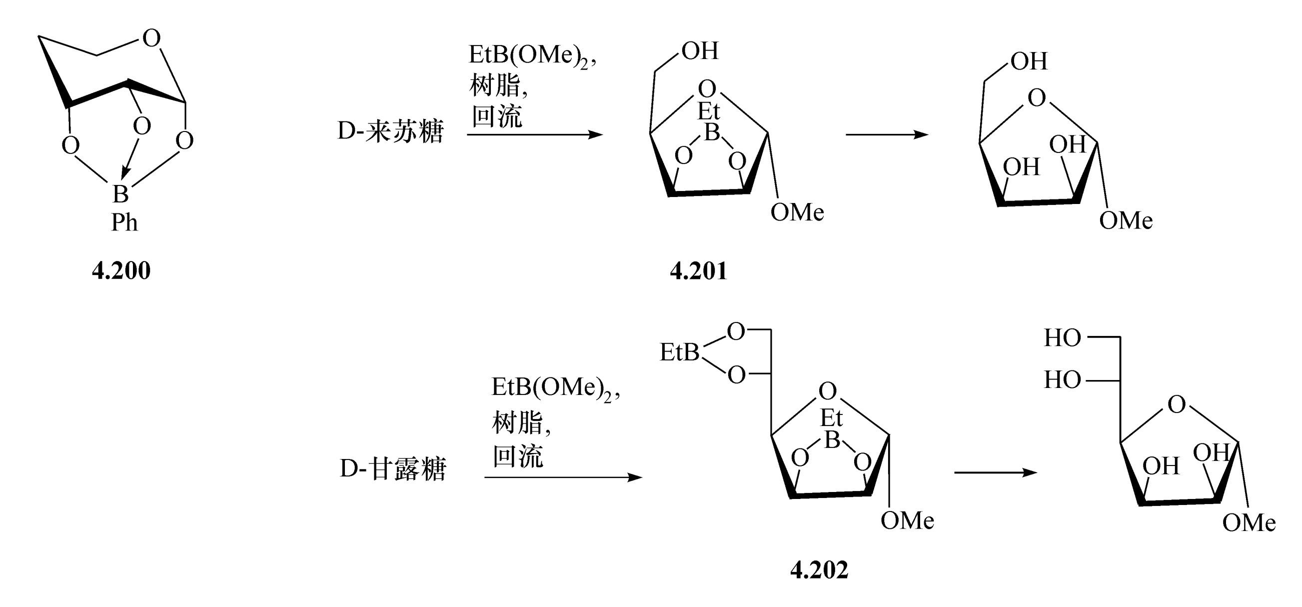
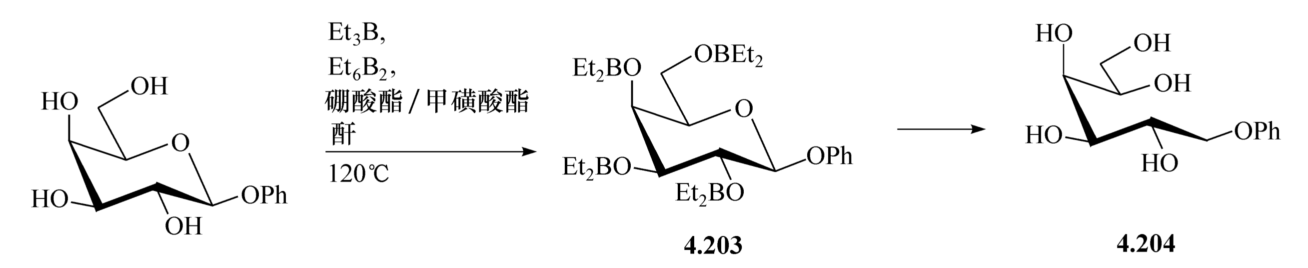


图 4.45 苯硼酸与乙基硼酸的应用

用二乙基硼酸或类似的试剂与糖的羟基反应,得到糖的烷基硼酯 $ROBR_2$,这个过程能导致 C—O 键的氢硼还原。例如,β-D-半乳吡喃糖的苯基苷,在与三乙基硼烷和六乙基二硼烷,在混合的硼酸酯/甲磺酸酯酐活化剂存在下,加热到 120℃反应时,通过全酯化的**4.203**,在移除二乙基硼后,得到 1-苯基半乳糖醇**4.204**[178]。



4.4 缩 醛

4.4.1 概述

一个羰基和两个羟基在酸催化下缩合,能够得到缩醛

$$R^1OH + R^2OH + \underset{R^4}{\overset{R^3}{>}}C{=}O \longrightarrow \underset{R^4}{\overset{R^3}{>}}C\underset{OR^2}{\overset{OR^1}{<}}$$

在糖化学中,游离糖的羰基能形成这样的缩醛衍生物。在酸存在下,用简单的醇与糖反应时,得到混合型缩醛的糖苷。如果在直链的糖的化合物中,不存在适当的羟基,反应就完全在分子间发生,得到直链的缩醛。在游离糖与硫醇的酸催化的反应中,直链的二硫缩醛是主要的产物。

两个糖分子的单个的羟基能与醛或酮反应,但是这种类型的产物并不多见。

然而,已经有把两个单糖通过缩醛结合在一起,得到双糖的例子。更常见的是混合的缩醛,如由含单一羟基的糖与烯醇醚(见图4.46)反应而得。

ROH, H^+

图4.46　糖(ROH)与烯醇醚形成缩醛

另外,更重要的是单糖内的适当的二醇与醛或酮反应,得到环状的缩醛,这类化合物在糖合成中是常见的、有用的,因为它们提供了一个保护特殊的一对羟基的方法。

4.4.2　由糖的单个羟基形成的缩醛

甲氧基甲基(Mom)衍生物经常被用于保护糖的单个的羟基,其最好的合成方法是用二甲氧基甲烷($MeOCH_2OMe$)与糖反应[179]。另外,用氯代甲基甲醚在碱性条件下与糖反应,也能合成[176]。它们对很多糖合成中常用的试剂都是稳定的,用酸处理就能很容易移除。

$$ROH \xrightarrow[CHCl_3]{CH_2(OMe)_2,\ P_2O_5,} ROCH_2OMe \xleftarrow[NaH]{ClCH_2OMe,} ROH \quad (ROH=糖)$$

虽然四氢吡喃的衍生物有明显的缺点,即它与不对称的醇反应,给出立体异构的缩醛的混合物,对糖也是如此,但是,它们的应用仍很普遍,其制备可以用二氢吡喃通过烯基醚的方法方便的制备,同样,它们也能在酸催化下断裂。

ROH + ⟶ (ROH = 糖)

吡喃糖苷更容易在一级羟基的位置生成缩醛,这样就得到了4,6-取代的化合物。例如,乙基乙烯基醚与α-D-葡萄吡喃糖甲基苷反应,用三氟化硼乙醚为催化剂,先得到化合物**4.205**,再与酸进一步反应,发生环化,得到乙叉基的缩醛**4.206**,同时得到一些初始物[180]。

CH_2=CHOEt, DMSO, $BF_3 \cdot OEt_2$ ⟶ **4.205** ⟶ TsOH, $CHCl_3$ **4.206**

4.4.3 由糖的二醇生成的缩醛[181, 182]

当酮是非糖的反应物时，也可以用“缩酮”表示这个产物。在游离酮[183]或游离醛[184]中的二醇，或者它们的衍生物，如糖苷能与一系列的醛或酮进行这种缩醛反应。由丙酮酸的酮基和糖的二醇形成的产物，存在于革兰氏阴性菌的多糖中，以及一些海藻多糖中。另外，由单糖的二醇得到的缩醛在自然界中并不多见。

缩醛常常能够由多羟基物中的特殊的二醇形成，产率高，选择性也高。因为它们在羟基取代反应的条件下是稳定的，但容易用稀酸断键。在合成研究中，选择性的用缩醛保护一对羟基非常重要。乙醛、苯甲醛以及丙酮是最常用的，能与二醇分别生成乙叉基、苄叉基和异丙叉基，但是很多其他的羰基化合物也能够应用。通常糖要与大量过量的醛或酮反应，并用浓硫酸或 Lewis 酸如氯化锌做催化剂。由于在缩合反应中释放出水，加一种吸水剂如硫酸铜能够促进反应的进行。缩合反应的条件可以有多种变化，有一个改进的方法能够使在能量上看并不适宜的缩合发生，这种缩合涉及缩醛的交换反应。例如，用 2,2-二乙氧基丙烷，并通过蒸馏出释放的乙醇就能实现这种缩醛的交换反应。用乙烯基醚和原酸酯来制备环状缩醛的方法分别见 4.4.2 节和 4.3.4 节。

由于缩合反应通常是在比较激烈的条件下进行的，而且缩醛的异构化要在酸催化下发生，因此缩合反应经常得到多取代的热力学上稳定的产物；酮倾向于给出五元环的产物，醛则生成六元环的产物。但是应该注意的是，这些形式不容易得到时，六元环的缩酮及五元环的缩醛也能生成，而且分离到的产物不是缩合的唯一产物。热化学的研究表明，1,3-二噁烷的环**4.207** 不如 1,3-二噁烷的环**4.208** 稳定，因此可以预料，羰基的衍生物更容易生成**4.208** 。但是，当酮形成这样的环时，在缩酮基中心的一个大的基团，在任意一个椅式构象的环中，必须位于直立键，以稳定这样一个体系。在酸性条件下，醛所能生成立体异构体中，大的基团要位于 1,3-二噁烷的环的缩醛中心的平伏键，但是当融合在五元环的 1,3-二噁烷环中时，这样的羰基化合物能给出两种可能的异构体。



4.207　　**4.208**

在动力学的控制下，缩醛反应能够通过同碳上的二卤代物发生。例如，用 $PhCHBr_2$ 或二氯甲烷在碱性条件下反应，得到缩醛。这样的产物，在酸性条件下难以得到[185]。例如，在吡啶中用 $PhCHBr_2$ 能使适当的二醇形成苄叉基的缩醛，这些糖中的酸不稳定的基团如三苯甲基或其他的缩醛不受影响。另外，能够应用相转移的技术，得到反式的 2,3-次甲基的缩醛。例如，4,6-*O*-苄叉基-α-D-葡萄吡喃糖的甲基苷与二溴甲烷在氢氧化钠的水溶液中反应，用四丁基溴化铵为相转移剂，

能得到 65％产率的，相应的 2，3-次甲基的缩醛**4.209**，苄叉基不会发生改变。用这些条件，由 β-D-核呋喃糖的甲基苷，能得到不寻常的缩醛**4.210**，产率 34％[186]。

在这样的碱性条件下，如所预料，除甲醛外的醛以及不对称的酮都给出缩醛或缩酮的立体异构的混合物。

4.4.3.1　糖苷的缩醛和缩酮[181，182，184]

在酸性条件下，六糖的吡喃糖甲基苷与醛反应，主要得到 4，6-位的缩醛。由 α-D-葡萄吡喃糖的甲基苷和 α-D-半乳吡喃糖的甲基苷，分别能得到类似于十氢萘的反式和顺式的缩醛**4.211** 和 **4.212**，产率很高。苯基占有平伏键的位置，在半乳糖的情况下，由于顺式十氢萘体系的柔顺性，两种椅式构象**4.212a** 和 **4.212b** 都是可能的，但前者更稳定。

用 α-D-甘露糖的类似物**4.213** 反应，还能在 2，3-位生成缩醛，得到 2，3∶4，6-二苄叉基缩醛**4.214**，它是立体异构体的混合物，即五元环的缩醛有两个立体异构体，在这种情况下，两个异构体之间的能量差，要比六元环中平伏键和直立键苯基的能量差小，因此两种异构体都能以相当的比例生成。

在叔丁醇钾存在下,2,3-二-*O*-甲基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷**4.215**与苄叉基二溴反应,得到两个缩醛**4.216a**和**4.216b**,其不同之处在于缩醛的碳有两种构型,将其用酸水解掉苄叉基,就只得到唯一的初始物。

$PhCH_2Br_2$
水解

4.215 **4.216a** **4.216b**

用酮代替醛反应时,一般来说,吡喃糖苷的顺式二醇给出五元环的缩酮产物,因此在质子酸存在的情况下,来苏糖苷和甘露糖苷产生2,3-的环状缩酮,而由阿拉伯糖苷和半乳糖苷,得到了3,4-的环状缩酮。但是,当氯化锌为催化剂时,半乳糖给出相当大比例的4,6-缩酮。在强烈的缩醛交换的条件下,也能形成其他类型的环。例如,4,6-*O*-异丙叉基的衍生物**4.217**,能够由α-D-葡萄吡喃糖甲基苷高产率的制备,同时伴有少量的2,3:4,6-二异丙叉基的衍生物**4.218**生成。

$Me_2C(OMe)_2$, TsOH, DMF

4.217 **4.218**

异丙烯基甲基醚(isopropenyl methyl ether)是单糖选择性异丙叉化的很好的试剂[187],甘露糖的α-甲基苷,甘露糖、葡萄糖、半乳糖与之反应,都能高产率的得到相应的4,6-异丙叉化的缩醛**4.219**、**4.220**、**4.221**及**4.222**(见图4.47)。

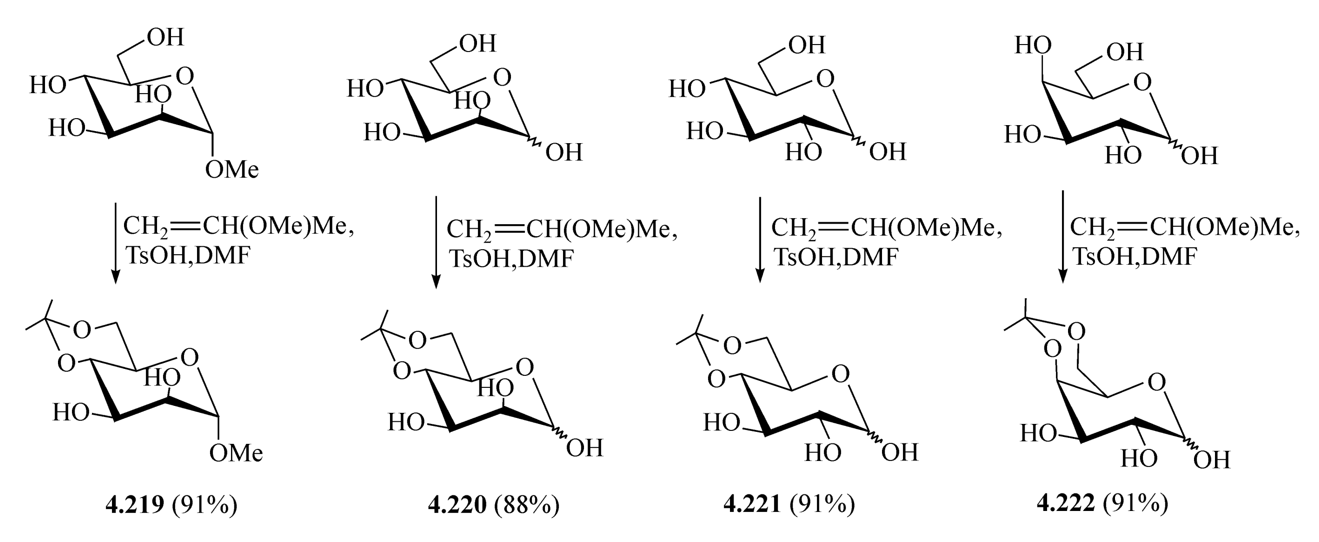


图4.47 用异丙烯基甲基醚进行选择性的异丙叉化

用这个试剂与鼠李糖的烯丙基苷反应时,还能得到相当量的反式羟基异丙叉化的产物**4.224**。用 2,2-二甲氧基丙烷为异丙叉化试剂时,只得到顺式羟基异丙叉化的产物**4.223**[188]。这个选择性异丙叉化在合成寡糖中很有用。

CH_2═CH(OMe)Me,
TsOH,DMF

4.223　　**4.224**

α-D-葡萄吡喃糖甲基苷在与 1,1-二甲氧基环己烷,在含有对甲苯磺酸的二甲基甲酰胺中共热时,得到类似的环己叉基的二缩醛**4.225**,产率很高,这表明,在激烈的条件下,也能够得到在能量上不适合的环。4,6-*O*-苄叉基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷,在二甲基甲酰胺中与二氯甲烷和氢化钠反应,得到 50%产率的 4,6-*O*-苄叉基-2,3-*O*-次甲基-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷**4.226**(见图 4.48)。

TsOH,DMF　　CH_2Cl_2, NaH, DMF

4.225　　**4.226**

图 4.48　α-D-葡萄吡喃糖甲基苷的环状二缩醛

选择性的保护邻位、反式二平伏键的羟基,能够用二氢吡喃的二聚体**4.227** 实现。所用的条件是,在氯仿中、在樟脑磺酸的存在下,加热使 α-D-半乳吡喃糖甲基苷与**4.227** 反应,能高产率地给出产物**4.228**。选择性地保护**4.228** 的 O-6,就能在 O-4 糖基化[189],这个保护反式二醇的方法,能应用寡糖合成。

4.227　　**4.228**

4.4.3.2　游离糖的缩醛和缩酮[181～184]

由于游离糖的环大小和端基构型的可能变化,它们与醛和酮的反应通常很复杂,产物的性质取决于多种因素,但是一些重要的产物能够高产率、简单地制备。

例如,4,6-*O*-乙叉基-D-葡萄糖能以90%的产率制备。游离糖的选择性异丙叉化在前面已经谈到(见结构式**4.220**～**4.222**)。

苯甲醛与六碳糖在氯化锌存在下反应,同样倾向于给出4,6-缩醛,D-葡萄糖的4,6-苄叉基缩醛能够接着反应,得到1,2∶4,6-二缩醛**4.229**。但是,在乙酸存在下,反应过程不同,给出1,2∶3,5-呋喃糖二缩醛**4.230**,这可能是由于在质子酸的存在下,发生了异构化。

PhCHO, $ZnCl_2$; PhCHO, $ZnCl_2$, HOAc

4.229 **4.230**

与此类似,D-木糖与苯甲醛在质子酸的存在下反应,也得到1,2∶3,5-呋喃糖二缩醛**4.231**,在这种情况下,产物是立体异构体的混合物,其不同之处在于五元环的苄叉基碳的构型不同。当这个反应在甲醇存在下进行时,构象上稳定的相应的二烷基缩醛的2,4∶3,5-二-*O*-苄叉基衍生物**4.232**生成,由这个化合物,通过氢解移除苄叉基,就能得到直链的二烷基缩醛[190]。

PhCHO, HCl ; PhCHO, MeOH, HCl

4.231 **4.232**

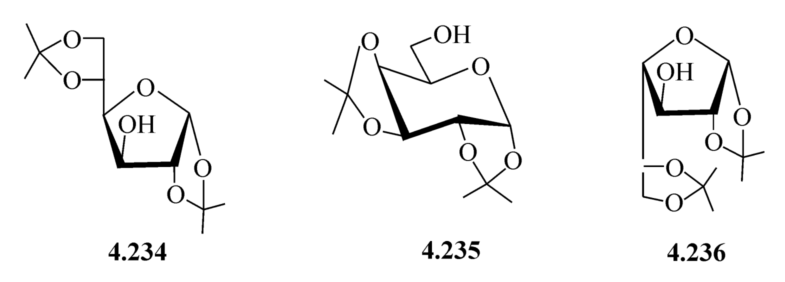
可以预料,用混合的、不同的羰基化合物与糖反应时,会得到复杂的混合物,但是,D-核糖与等量的丙酮和甲醛在硫酸催化下反应时,得到82%的结晶的、混合的缩醛**4.233**[191]。

D-核糖 → HCHO, Me_2CO, H_2SO_4

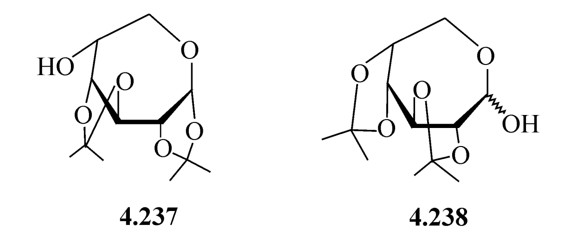
4.233

单用酮时,情况简单得多,在很多情况下,纯的产物能够以高产率得到。例如,D-葡萄糖和D-半乳糖能分别生成重要的1,2∶5,6-二缩酮**4.234**和1,2∶3,4-二缩

酮**4.235**，它们分别能作为理想的中间物，合成 3-取代的葡萄糖和 6-取代的半乳糖。**4.234** 的生成是很容易的，因为葡萄呋喃糖提供了两对适合的二醇，以利缩合，而五元环的缩酮与呋喃糖环融合的张力，要小于其与吡喃环缩合的张力。但是，在半乳糖**4.235** 的场合，五元环的缩酮与吡喃糖环融合的张力，比起存在于 1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基的化合物**4.236** 中的、强的、向内的 5,6-缩酮环与 V 形的双环体系的内部的相互作用，要相形见绌。**4.236** 是小量的，它与主产物**4.235** 共同得到，能用液相色谱分离并鉴定。



类似地，在 D-葡萄糖的场合，通常与丙酮/硫酸反应，除了产率约为 60%的**4.234** 外，还有几个产物，小心地分离能得到七元环的葡萄糖衍生物**4.237** 和**4.238**[192]，变化条件还能产生其他的化合物。例如，在二甲基甲酰胺及 $CuSO_4$ 存在下，D-葡萄糖与丙酮反应，能分离到 4,6-位的缩酮和 5,6-位的缩酮[193]。



D-木糖在硫酸催化下，与丙酮能顺利的反应，得到 1,2∶3,5-二缩酮**4.239**，它在合成部分取代的木糖中很有用，因为它能选择性的水解，得到 1,2-的缩酮**4.240**，这说明五元环的缩酮要相对稳定。同样的 1,2-环的体系在 1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-α-D-葡萄呋喃糖**4.234** 中，也是更稳定的，**4.234** 能在温和的条件下，控制水解，得到 1,2-的缩酮**4.241**（见图 4.49），它是合成很多葡萄呋喃寡糖的原料。

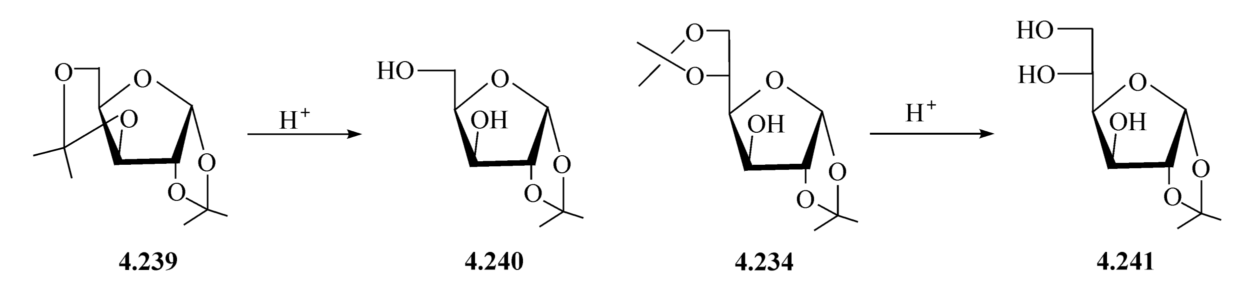


图 4.49　葡萄糖缩酮的选择性水解

用类似的方法处理其他的糖可能得到非常复杂的结果。例如，在强的质子酸

存在的情况下,D-核糖与丙酮的反应给出化合物**4.242**～**4.246**,即发生了分子内和分子间反应,得到了分子内和分子间的缩水内醚以及缩酮(见图 4.50)。由以前的讨论可以预料到,2,3-的缩酮**4.242**是主要的产物,特别是在 β-构型的核糖中,因为向内的相互作用最小。

图 4.50　D-核糖与丙酮反应的产物

毫无疑问,五碳糖的丙酮化反应是复杂的,但是它们却能用于从混合物中分离游离糖。例如,D-木糖被吡啶催化,异构化为和 D-阿拉伯糖的混合物,通过丙酮化反应能将两个糖分离。另外,2,3-*O*-异丙叉基-β-D-苏式-戊呋喃酮糖**4.247**以及1,2∶3,4-二-*O*-异丙叉基-β-D-赤式-戊呋喃酮糖**4.248**,都能以结晶的形式分离到[194]。

4.4.3.3　糖醇及其他直链衍生物的缩醛和缩酮

羰基化合物与直链的多羟基衍生物缩合,能产生具有不同结构、不同取代度的许多产物。另外,缩醛如果在一个缩合反应的任何阶段都存在,说明它既可能是动力学控制的产物,也可能是热力学控制的产物,这使本来已经困难的课题更加复杂化。例如,在酸的水溶液中,D-葡萄糖醇与乙醛缩合的初始产物是 2,3-环状的缩醛,但随着反应的进行,它异构化为 2,4-环状的缩醛。尽管如此,仍发现了下面的一些规则,适用于直链的多元醇与醛缩合所得到的热力学的产物[195]。

1）由二级的赤式二醇与醛,最容易生成六元环,且容易得到包含一个一级羟基的六元环(这样的产物能使 1,3-二噁烷的环接受一个椅式构象,在此构象中,最大的基团处于平键)。

2）由末端的或苏式的二醇与醛，不太容易得到五元环，由苏式二醇的缩合得到六元环或七元环，这些环的相对稳定性随所用的醛而变。

3）其他的环体系很难得到。由 D-葡萄糖醇在热力学控制的条件下，生成2,4-缩醛**4.249**，与上述的规则相符，用苯甲醛与**4.249**进一步缩合，得到 1,3∶2,4-二缩醛**4.250**，接着反应能得到 1,3∶2,4∶5,6-三缩醛**4.251**（见图 4.51）。

图 4.51　由 D-葡萄糖醇生成的缩醛

反过来，如果进行水解，后上去的 5,6-缩醛先被水解掉，接着是 1,3-缩醛被水解掉，最后才是 2,4-缩醛被水解。同样地，D-木糖**4.252**、D-来苏糖**4.253**及 D-核糖的二甲基缩醛**4.254**，在酸催化下与苯甲醛反应时，主要是 2,4∶3,5-二缩醛，它们的构象分别为**4.255**、**4.256**和**4.257**，这也与上述规则相符，但是 D-阿拉伯糖的二甲基缩醛**4.258**主要给出 2,3∶4,5-缩醛的异构体**4.259**[196]。在这后一种情况下，用规则难以精确指出产物，但是结果还是能用构象来解释。即前面三个戊糖形成的 2,4∶3,5-二缩醛能接受一个环状的构象，是顺式十氢萘的环的体系，能够翻转，**4.255**和**4.257**中 C-1 上的大基团 $CH(OMe)_2$ 都在平伏键上，是稳定的构象。**4.256**中 C-1 上的 $CH(OMe)_2$ 在直立键上，不是稳定的构象，但**4.256**能够翻转为 C-1 基团是平伏键的**4.256′**，避免了强烈的相互作用。但是阿拉伯糖的 2,4∶3,5-二缩醛**4.260**具有像反式十氢萘的环的体系，不能自由翻转，其中 C-1 基团必须是直立键的，因此分子有张力，不容易得到。而对含有五元环的 2,3∶4,5-缩醛异构体**4.259**，其双环体系，相互作用最小，因此是优势构象（见图 4.52）。值得注意的是，在所用的缩合条件下，二甲基缩醛基都是稳定的，没有改变。

直链的醇与酮缩合，容易得到五元环的缩酮，由苏式的二醇比由赤式的二醇更容易得到稳定的缩酮（见图 4.53），因为在前者中环的取代物是成反式的。

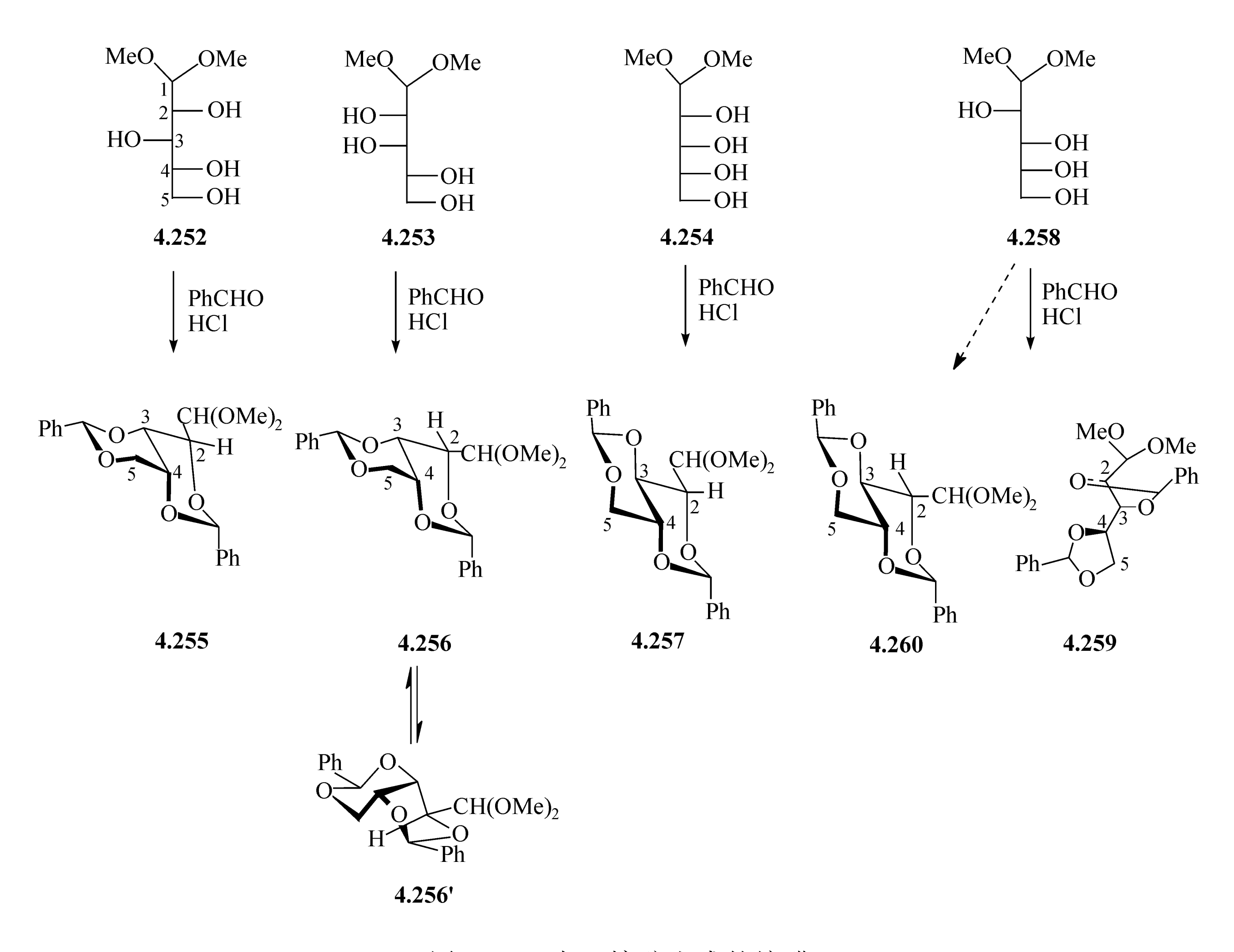


图 4.52　由五糖醇生成的缩醛

图 4.53　由苏式二醇得到的缩酮

因此，D-木糖的二乙基硫缩醛的丙酮化产物是 2,3∶4,5-二-*O*-异丙叉基的衍生物**4.261**，但是在产物中也发现 3,4-缩酮及 2,4-缩酮，说明这个反应仍很复杂。

4.261

D-葡萄糖醇和 D-甘露糖醇产生 1,2∶3,4∶5,6-三-*O*-异丙叉基的衍生物**4.262**和**4.263**，而具有赤式-3,4-二醇的 D-半乳糖醇，只给出 2,3∶4,5-二缩酮**4.264** 和 2,3∶5,6-二缩酮**4.265**（见图 4.54）。

4.262

4.263

4.264

4.265

图 4.54 D-葡萄糖醇、D-甘露糖醇和 D-半乳糖醇的二缩酮

4.4.4 环状缩醛的反应[197]

所有缩醛的环对酸的水解都是不稳定的,键断裂的速度依赖于环体系的稳定性,也依赖于缩醛中心的取代基的性质。空间位阻的因素很重要,由以下的例子可以说明,如由直链分子的 1,3-苏式二醇很难生成缩醛环,但这个环却很容易水解。电子效应当然也很重要,例如,氟代的异丙叉基缩酮对酸特别稳定,而在对甲氧基苄叉基的缩醛中,由于给电子的对甲氧基的存在,使得该缩醛对酸的稳定性比苄叉基的缩醛要差得多。利用它们的不同的稳定性,可以在糖的保护-去保护的策略中应用。90%的三氟乙酸溶液的试剂,能在有卤代基团、苯甲酰基、磺酰基和氨基存在的情况下,选择性地移除异丙叉基和苄叉基。

缩醛基在其他羟基存在的条件下都是稳定的,但是它们可能发生迁移,特别是在酸性的条件下。例如,4,5-异丙叉基-D-木糖的二甲基硫缩醛**4.266**,在酸中异构化,产生 3,4-异丙叉基的木糖衍生物**4.267**,在氯化锌存在下,使其与丙酮反应,得到木糖 2,3∶4,5-二缩醛的产物**4.268**。

MeS SMe | H+ | $ZnCl_2$, Me_2CO

4.266 **4.267** **4.268**

难以预料的是,当用 1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-α-D-葡萄呋喃糖,与三苯基磷/苯甲酰氯/偶氮二羧酸二乙酯反应时,异丙叉基常常发生迁移,得到 6-脱氧-6-卤代

的 1,2∶3,5-二-*O*-异丙叉基-α-D-葡萄呋喃糖(**4.269**),而不是得到 3-脱氧-3-卤代的 1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-α-D-阿罗呋喃糖(**4.270**)。

苄叉基能够用氢解的方式移除,五元环的体系比六元环的体系更脆弱,例如,氢解 2,3∶4,6-二-*O*-苄叉基-α-D-甘露吡喃糖的甲基苷**4.271**,得到了 86%产率的 4,6-*O*-苄叉基-α-D-甘露吡喃糖的甲基苷[198]。

选择性地使苄叉基开环,现在是一条重要的制备不同取代物的途径。例如,还原苄叉基能给出单苄基的醚。在己吡喃糖苷的情况下,用三氯化铝-氢化锂铝[199]或二苯基溴化硼[200],与 4,6-*O*-苄叉基的化合物反应,得到高产率的 4-位苄基醚和 6-位的游离羟基。另一方面,用氰基硼氢化钠在四氢呋喃中,与 4,6-*O*-苄叉基的化合物反应,用干燥的氯化氢为催化剂[201],得到的是另一种开环的产物,即 6-位的苄基醚和 4-位的游离羟基(图 4.55)。这样就提供了一个非常好的方法来制备在 O-4 或 O-6 取代的寡糖。

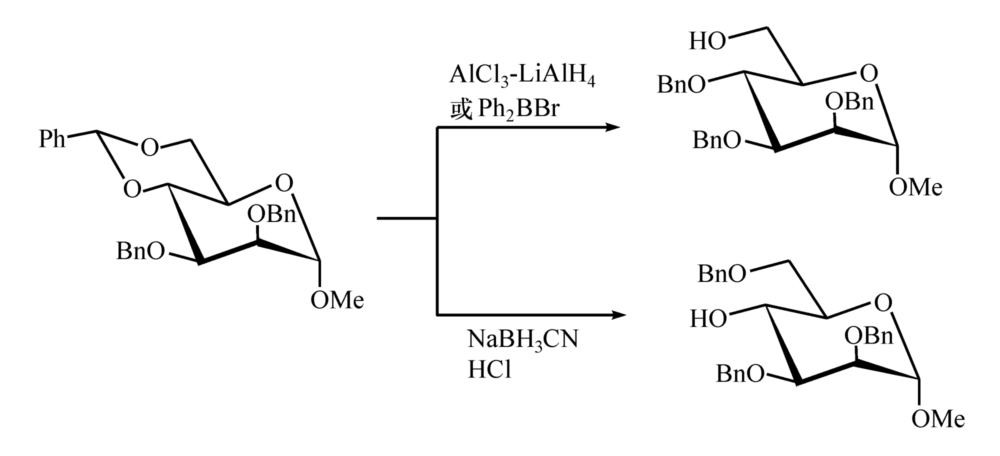


图 4.55 吡喃糖苷 4,6-*O*-苄叉基化合物的选择性开环

如果用相对活泼的对甲氧基苄叉基的类似物,能够用氰基硼氢化钠,在苄基的存在下,选择性的用任何一种方式打开苄叉基的环(见图 4.56)。用酸时,质子化

发生在 O-4,导致生成 6-苄醚[202];用作为一个亲电试剂的三甲基氯硅烷时,由于其位阻大,开环反应通过断裂 O-6 的缩醛键发生,得到 6-位的硅醚,在分离过程中,它水解为游离羟基。

图 4.56　对甲氧基苄叉基的选择性开环

五元环的苄叉基的开环方式取决于缩醛中心的立体化学。例如,用氰基硼氢化钠及氯化氢,4-*O*-苄基-2,3-*O*-苄叉基(*R*)-α-L-鼠李吡喃糖甲基苷给出 2,4-二苄基的产物,产率 88%;4-*O*-苄基-2,3-*O*-苄叉基(*S*)-α-L-鼠李吡喃糖甲基苷给出 3,4-二苄基的产物,产率 95%[201]。

另外,还能用丁二酰亚胺基溴进行苄叉基缩醛的氧化开环,得到己吡喃糖苷的 6-溴-6-脱氧-4-*O*-苯甲酰基的衍生物,选择性很好,产率也不错。用臭氧[203]、叔丁基过氧化氢[204]以及三苯甲基氟代硼烷[205],也都能进行氧化开环,得到羟基苯甲酰基的化合物,但遗憾的是区域选择性不高。

有一个改进的方法,即邻硝基苄叉基用光化学的方法开环,得到羟基邻亚硝基苯甲酰基的化合物,这个反应有时具有高的区选性,经过氧化,得到羟基邻硝基苯甲酰基的化合物。虽然己吡喃糖苷的 4,6-缩醛给出混合物,如葡萄糖苷和甘露糖苷的缩醛给出的 6-酯和 4-酯的比例为 7∶3,而用半乳糖苷,这个比例正好相反[206]。但是 2-*O*-乙酰基-3,4-*O*-邻硝基苄叉基-α-L-岩藻吡喃糖甲基苷的开环却有高的选择性,得到 4-*O*-邻硝基苯甲酰基的化合物[207]。3,4-*O*-邻硝基苄叉基-α-L-岩藻吡喃糖甲基苷**4.272** 的葡萄糖基化,首先得到一个(1→2)-连接双糖的衍生物,当用一个中压弧光灯照射双糖的甲醇溶液,接着用氟代过乙酸氧化,得到相应的硝基苯甲酸酯化合物,对其进行葡萄糖基化,主要得到 2,3-二-*O*-葡萄吡喃糖基-L-岩藻糖的衍生物**4.273**[208](见图 4.57)。

以上所述的选择性脱除苄叉基和苄叉基衍生物的方法,实用性并不太高,因为反应条件的要求高,但是在糖化学基础研究中还是令人感兴趣的。

4.272 4.273

图 4.57 3,4-*O*-邻硝基苄叉基 α-L-岩藻吡喃糖甲基苷的反应

在异丙叉基和苄叉基同时存在的情况下,能够用 $CeCl_3·7H_2O$ 选择性的脱掉异丙叉基,其他基团如苯甲酰基、乙酰基等都维持不变[209],反应的机制是借助于 $CeCl_3·7H_2O$ 水解时得到的微酸性,这也说明异丙叉基与苄叉基相比,对酸更不稳定。这已经在寡糖的合成中得到应用,图 4.58 描述了一个异丙叉基、苄叉基、苯甲酰基、乙酰基同时存在的葡萄五糖,用这个条件,只选择性的脱掉了 5,6-异丙叉基[210]。

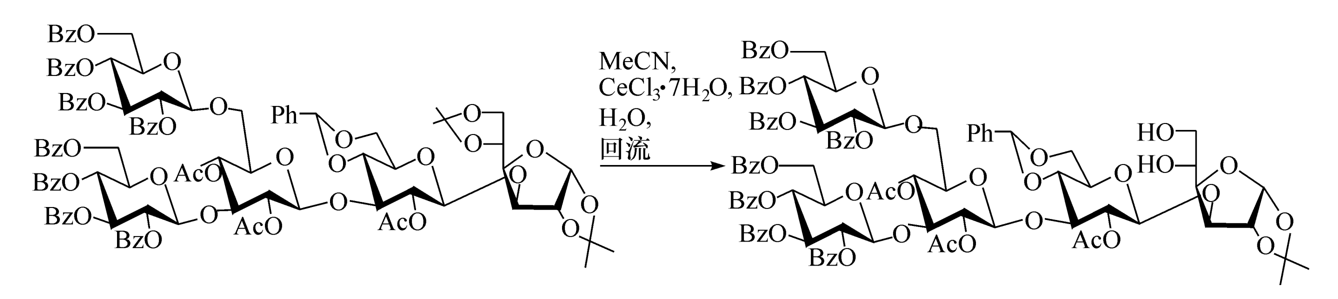


图 4.58 在其他基团存在下选择性的脱除 5,6-异丙叉基

由以上例子可以看出,5,6-*O*-异丙叉基没有 1,2-*O*-异丙叉基稳定,后者由于涉及端基碳,其稳定性类似于糖的甲基苷,但没有真正的糖-糖组成的糖苷键稳定。下面的例子也可以说明这个问题。例如,双糖**4.274** 能在很温和的条件下水解掉 5,6-*O*-异丙叉基,然后能接着与葡萄糖供体偶联,选择性地得到 6-位连接的三糖 **4.275**[211](见图 4.59)。

90% HOAc-, H_2O, 60℃

4.274 4.275

图 4.59 选择性地脱除 5,6-异丙叉基

此外,异丙叉基形成的五元环比其形成的六元环稳定。例如,4,6∶2,3-二-*O*-异丙叉基-α-D-甘露吡喃糖甲基苷,在很弱的酸性条件下,能选择性的脱除六元环的 4,6-*O*-异丙叉基,得到 2,3-*O*-异丙叉基-α-D-甘露吡喃糖甲基苷[88]。这刚好与苄叉基的性质相反,该基团形成的六元环比五元环更稳定。

在有些情况下,缩醛能与 Grignard 试剂反应。例如,在苯/乙醚溶液中,甲基镁碘在**4.276** 的 5,6-二噁烷环的缩醛中心,能进行亲核的反应,得到**4.277** 。在这些条件下,较活泼的 5,6-异丙叉基的缩醛开环,得到 6-*O*-三级碳的醚和 5-游离羟基[212]。

4.276　**4.277**

丁基锂也能使一些苄叉基缩醛开环,失掉苄叉基,得到烯醇锂,如图 4.60 所示。

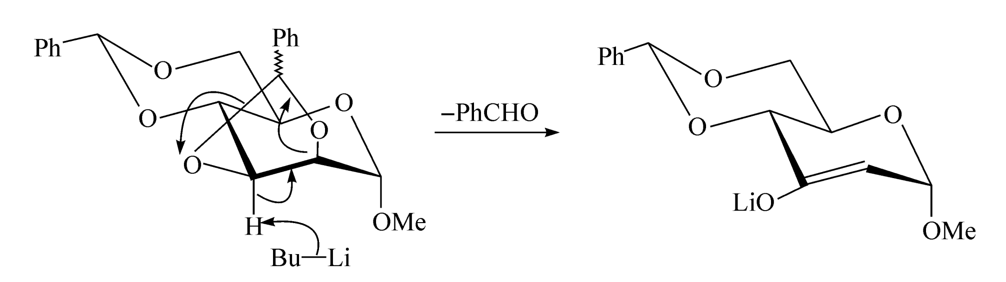


图 4.60　丁基锂与苄叉基缩醛的反应

4.5　α-二醇通过环状中间体的氧化断裂[213]

4.5.1　概述

α-二醇与过碘酸 H_5IO_6 或它的盐反应,得到环状的酯的中间物,它用双电子氧化的过程断裂,得到两个羰基的产物和碘酸盐(见图 4.61)。由于此反应很精准,

在糖化学中是一个很重要的反应[214，215]，有着广泛的应用。

图 4.61 α-二醇与高过碘酸的氧化反应

图 4.62 指出了糖衍生物的二醇断裂的通常的方式。由于在氧化反应中的变化，即高碘酸的还原、甲酸、甲醛或乙醛的生成，能在很少量的情况下精确的测定，高碘酸的氧化作为一种分析技术非常宝贵，此外，在制备的工作中也有应用。

图 4.62 糖的二醇在氧化时的通常断裂方式（R＝烷基）

虽然末端为羟基甲基的醛糖，最终被氧化为甲醛，但是也发现一些令人感兴趣的反应中间物。例如，葡萄糖在弱酸性下氧化，在 pH＝3～5 时，通过 4-*O*-甲酰基-D-阿拉伯糖**4.278**，得到 2-*O*-甲酰基-D-甘油醛**4.279**；通过 3，4-二-*O*-甲酰基-D-赤藓糖**4.280**，得到 2，3-二酯**4.281**（见图 4.63）。这表明，糖的氧化首先发生在 α-吡喃糖的 1，2-二醇处，所得到的这些酯的水解是很容易发生，氧化能够进行完全。

图 4.63 葡萄糖弱酸性下的氧化

应用这个反应的一个例子，是由 3-*O*-甲基-D-葡萄糖**4.282**，在氧化时，通过 4-*O*-甲酰基的化合物**4.283**，得到 2-*O*-甲基-D-阿拉伯糖**4.284**[216]。

4.282 4.283 4.284

立体位阻效应显著的影响 α-二醇的氧化断裂速度,吡喃环和呋喃环的顺式二醇,更容易形成适合于络合物生成的构象,因此比相应的反式的二醇更容易氧化。α-D-葡萄吡喃糖比 β-的异构体氧化更快,当某些反式的二醇处于融合的环体系中,构象是刚性的,反应性大大降低。例如,1,6-缩水-β-D-葡萄呋喃糖 **4.285** 和 4,6-*O*-苄叉基-α-D-阿卓吡喃糖甲基苷 **4.286**,在通常所用的氧化条件下(稀的水溶液、pH 3～6、室温)不发生氧化反应,因为这些化合物中的反式二醇是处于刚性的、融合的环体系中。

4.285 4.286

不能被氧化的另外的含 α-二醇的糖的例子是 β-D-阿拉伯吡喃糖甲基苷,以及 1,2-*O*-异丙叉基-α-D-葡萄呋喃糖。不过,不能被氧化的原因是它们能与试剂形成稳定的络合物。

这个氧化反应同样能用于检测吡喃环中 1,2,3-顺式-顺式-三醇的存在(见 4.3.10 节)。在直链的化合物中,苏式构型的 α-二醇的氧化,比相应的赤式二醇的类似物快。

4.5.2 二醇断裂反应的应用

下面的一些例子阐述了二醇断裂反应的一些变化,以及它们在糖化学中的广泛应用。

4.5.2.1　六糖苷的环大小、端基构型、绝对构型的测定

在氧化时,葡萄吡喃糖苷由 C-3 释放出甲酸(图 4.64 上面的反应式),而葡萄呋喃糖苷由 C-6 释放出甲醛(图 4.64 下面的反应式)。剩余的片段能够通过与由其他糖苷获得的片段相比较而判别。例如,用这个方法,所有的带有同一非糖体(R)的 α-D-己吡喃糖苷(或 α-D-戊呋喃糖苷),产生同一产品**4.287**,它以水合的环状形式**4.288** 存在,因此,一个未知的化合物在降解时如能产生这个同样的片段,就表明它有与 α-D-己吡喃糖苷或 α-D-戊呋喃糖苷具有相同的 C-1 和 C-5 构型。

图 4.64　α-D-己吡喃糖苷和 α-D-戊呋喃糖苷的降解

用这个方法,自然界中存在的核苷如**4.291** 的端基构型和 C-4 构型就能被认定,因为它们给出氧化产物**4.290**,与由合成的吡喃糖苷**4.289** 产生的氧化产物相同(图 4.65),而**4.289** 则很容易由 NMR 方法鉴定。

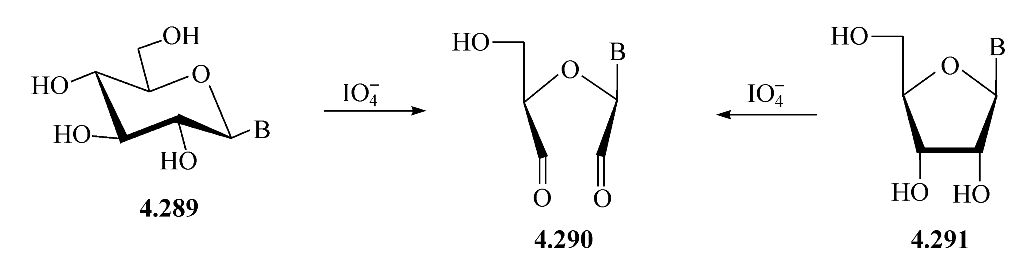


图 4.65　天然核苷端基构型的认定(B＝碱基)

4.5.2.2　混合物的分析

由上面的例子能够看出,由大小不同的环组成的糖苷的混合物能够用这个方法分析。类似的,2-*O*-甲基木糖和 3-*O*-甲基木糖也能被分析,即将它们转化为它们的吡喃糖苷,及测定它们还原高碘酸离子的能力,这样的分析能够用光谱法在微量的情况下进行。

4.5.2.3　糖类化合物的特殊的降解

在研究抗坏血酸在草莓中的生物合成时,发现用^{14}C标记 C-1 的 D-葡萄糖和 D-半乳糖,通过不同的途径转化为维生素,虽然葡萄糖没有通过碳骨架的重排结合进来,但是半乳糖却转化为一个产物,其 C-6 的放射性几乎与 C-1 的相当。对这一类研究反应机制的工作,需要使糖的衍生物按特定方式断裂,这些方法之中,高碘酸氧化的方法是最突出的。在抗坏血酸的降解中(见图 4.66),烯的二醇用次碘酸钠氧化,得到草酸和 L-苏糖酸,接着再用高碘酸氧化,给出的片段能够单独的进行放射性化学的试验,由这个试验,C-1、C-2、C-3、C-4、C-5 以及 C-6 的^{14}C能够被测定。

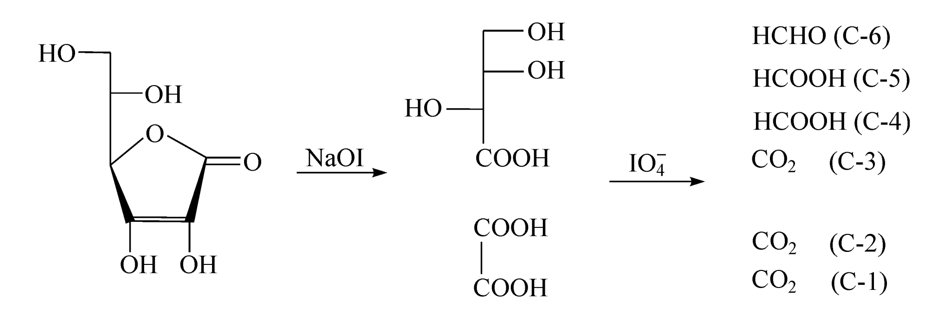


图 4.66　抗坏血酸的降解

4.5.2.4　构型的分析

氢化氰与戊酮糖加成,接着水解得到的氰醇,给出一对支链的糖酸,这些支链的糖酸内酯的构型,能通过它们被高碘酸氧化的相对速度来确定,详见 3.8.1 节。

4.5.2.5　短链糖的合成

在不对称合成中所应用的几个短链的糖,能够有效地由易得的、大一些的糖通过氧化降解得到。例如,D-赤藓糖能由 4,6-*O*-乙叉基-D 葡萄糖的高碘酸氧化,继而水解掉乙叉基而得,D-苏糖能够由 1,3-*O*-苄叉基-D-阿拉伯糖醇,用类似的方法获得。

四乙酸铅同样能被用于断裂 α-二醇,而且其立体选择性比用高碘酸离子的

高[217]，在乙酸中，α-D-葡萄呋喃糖用这个试剂氧化，得到 2,3-二-*O*-甲酰基-D-赤藓糖**4.292**（见图 4.67），它的水解就给出了 D-赤藓糖。

HO— HO— O OH OH HO Pb(OAc)$_4$ HOAc HO HO O =O OH O HO O O =O OH HO HO O O O =O =O **4.292**

图 4.67 四乙酸铅对 α-D-葡萄呋喃糖的氧化

4.5.2.6 由高碘酸氧化产物的合成

虽然糖苷被高碘酸氧化的产物以环状形式存在（参考**4.287**，**4.288**），但是，这些环状产物仍能作为二醛参加反应，并能用于另外一些环状产物的制备，这些反应的应用见 3.3.1 节，在合成氨基糖中，它们很有价值。

参 考 文 献

1 Greene T W, Wuts P G M. Protective Groups in Organic Synthesis. 2nd Ed. New York: Wiley-Interscience, 1991

2 Haines A H. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1976, 33:11

3 Capon B, Overend W G. Adv. Carbohydr. Chem., 1960, 15:11

4 Hall D M, Stamm O A. Carbohydr. Res., 1970, 12:421

5 Schmidt R R. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1986, 25:212

6 Schmidt R R, Michel J. Tetrahedron Lett., 1984, 25:821

7 Roth W, Pigman W. J. Am. Chem. Soc., 1960, 82:4608

8 Dejter-Juszynski M, Flowers H M. Carbohydr. Res., 1973, 28:61

9 Wu Z, Kong F. Synlett, 2004, 2594

10 Aspinall G O, Zweifel G. J. Chem. Soc., 1957, 2271

11 Zhang J, Ma Z, Kong F. Carbohydr. Res., 2003, 338:1711

12 Garegg P H, Iversen T, Oscarson S. Carbohydr. Res., 1977, 53:C5

13 Kong F, Du J, Wu H. Carbohydr. Res., 1986, 147:337

14 Zhang J, Kong F. Tetrahedron, 2003, 59:1429

15 Wu X, Kong F. Acta Grad. School Acad. Sinica, 1988, 55:58

16 Bassily R W, Nashed M A, Nematalla A S. Carbohydr. Res., 1993, 239:197

17 Wang W, Kong F. Carbohydr. Res., 1999, 315:128

18 Yang G, Kong F. Synlett, 2000, 1423

19 Carrey F A, Hodgson K O. Carbohydr. Res., 1970, 12:463

20 Chittenden G J F. Carbohydr. Res., 1971, 16:495

21 Holder N L, Fraser-Reid B. Synthesis, 1972, 83

22 David S, Hanessian S. Tetrahedron, 1985, 41:643

23 Munavu R M, Szmant H H. J. Org. Chem., 1976, 41:1832
24 Whistler R L. Adv. Carbohydr. Chem., 1950-55, 5-10
25 Jeanloz R W. Adv. Carbohydr. Chem., 1958, 13:129
26 Hamada K, Shukuya R, Kaziro K. J. Biochem. (Tokyo), 1964, 55:205
27 Arnarp J, Kenne L, Lindberg B. Carbohydr. Res., 1975, 44:C5
28 Pojer P M, Angyal S T. Aust. J. Chem., 1978, 31:1031
29 Cesare P D, Gross B. Carbohydr. Res., 1976, 48:271
30 Deferrari J O, Gros E G, Thiel I M E. Methods Carbohydr. Chem., 1972, 6:365
31 Aritomi M, Kawasaki T. Chem. Pharm. Bull., 1970, 18:677
32 Angyal S J, James K. Carbohydr. Res., 1970, 12:147
33 Mandal A K, Soni N R, Ratnam K R. Synthesis, 1985, 274
34 Khuong-Huu Q, Monneret C, Kabore I. Tetrahedron Lett., 1971, 12:1935
35 Hughes N A, Speakman P R H. J. Chem. Soc. C, 1967, 1182
36 Brimacombe J S, Ching O A. Carbohydr. Res., 1969, 9:287
37 McCloskey C M. Adv. Carbohydr. Chem., 1957, 12:137
38 Pearlman W M. Tetrahedron Lett., 1967, 8:1663
39 Johnstone R A W, Wilby A H, Entwistle I D. Chem. Rev., 1985, 85:129
40 del Carmen Cruzado M, Martin-Lomas M. Tetrahedron Lett., 1986, 27:2497
41 Holick S A, Anderson L. Carbohydr. Res., 1974, 34:208
42 Binkley R W, Hehemann D G. J. Org. Chem., 1990, 55:378
43 Du Y, Pan Q, Kong F. Synlett., 1999, 1648
44 Angibeaud P, Defaye J, Gadelle A. Synthesis, 1985, 1123
45 Weinreb S M, Epling G A, Comi R. J. Org. Chem., 1975, 40:1356
46 Wessel H, Bundle D R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1985, 2247
47 Liotta L J, Ganem B. Tetrahedron Lett., 1989, 30:4759
48 Garegg P J, Iversen T, Oscarson S. Carbohydr. Res., 1976, 50:C12
49 Takeo K, Shibata K. Carbohydr. Res., 1984, 133:147
50 Rana S S, Barlow J J, Matta K L. Carbohydr. Res., 1980, 85:313
51 Yang G, Kong F, Zhou S. Carbohydr. Res., 1991, 211:179
52 Horita K, Yoshioka T, Tanaka T. Tetrahedron, 1986, 42:3021
53 Helferich B. Adv. Carbohydr. Chem., 1948, 3:79
54 Li A, Zeng Y, Kong F. Carbohydr. Res., 2004, 339:673
55 Frechet J M J, Haque K E. Tetrahedron Lett., 1975, 16:3055
56 Bessodes M, Komiotis D, Antonakis K. Tetrahedron Lett., 1986, 27:579
57 Choy Y M, Unrau A M. Carbohydr. Res., 1971, 17:439
58 Yung N C, Fox J J. J. Am. Chem. Soc., 1961, 83:3060
59 Koster H, Sinha N D. Tetrahedron Lett., 1982, 23:2641
60 MacCoss M, Cameron D J. Carbohydr. Res., 1978, 60:206
61 Wahlstrom J L, Konald R C. J. Org. Chem., 1998, 63:6021
62 Hwu J R, Jain M L, Tsay S C, Hakimelahi G H. J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1996, 545
63 Ding X, Wang W, Kong F. Carbohydr. Res., 1997, 303:445

64 Jones G B, Hynd G M, Wright G M, Sharma A. J. Org. Chem., 2000, 65:263

65 Yadav J S, Reddy B S V. Carbohydr. Res., 2000, 329:885

66 Chen M, Patkar L N, Jan M, Lee A S, Lin C. Tetrahedron Lett., 2004, 45:635

67 Betaneli V I, Ovchinnikov M V, Backinowsky L V, Kochetkov N K. Carbohydr. Res., 1979, 76:252

68 Backinowsky L V, Tsvetkov Y E, Kochetkov N K. Carbohydr. Res., 1980, 85:209

69 Greene G L, Letsinger R L. Tetrahedron Lett., 1975, 2081

70 Greene T W, Wuts P G M. Protective Groups in Organic Synthesis. 2nd Ed. New York: Wiley-Interscience, 1991, 68

71 Lalonde M, Chan T H. Synthesis, 1985, 817

72 Dutton G C S. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1973, 28:11

73 Ferrier R J, Singleton M F. Tetrahedron, 1962, 18:1143

74 Hengstenberg W, Morse M L. Carbohydr. Res., 1968, 7:180

75 Corey E J, Venkateswarlu A. J. Am. Chem. Soc., 1972, 94:6190

76 Franke F, Guthrie R D. Aust. J. Chem., 1977, 30:639

77 Brandstetter H H, Zbiral E. Helv. Chim. Acta, 1978, 61:1832

78 Shekhani M S, Khan K M, Mahmood K. Tetrahedron Lett., 1988, 29:6161

79 Zhang W, Robins M J. Tetrahedron Lett., 1992, 33:1177

80 Corey E J, Yi K Y. Tetrahedron Lett., 1992, 33:2289

81 Mulzer J, Schollhorn B. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1990, 29:431

82 Markiewicz W T, Nowakowska B, Adrych K. Tetrahedron Lett., 1988, 29:1561

83 Gigg R, Warren C D. J. Chem. Soc. C, 1968, 1903

84 Kong F, Lu D, Zhou S. Carbohydr. Res., 1990, 198:141

85 Chen L, Kong F. J. Carbohydr. Chem. 2002, 21:341

86 Li A, Kong F. Bioorg. Med. Chem., 2005, 13:539

87 Ogawa T, Yamamoto Y. Carbohydr. Res., 1985, 137:79

88 Kong, F.; Schuerch, C. Carbohydr. Res., 1983, 112, 141

89 Gent P A, Gigg R, Penglis A A E. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1976, 1395

90 Gigg R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1980, 738

91 Lakhmiri R, Lhoste P, Sinou D. Tetrahedron Lett., 1989, 30:4669

92 Lemieux R U, Driguez H. J. Am. Chem. Soc., 1975, 97:4063, 4069

93 Wu B, Mosher S H. J. Org. Chem., 1986, 51:1906

94 Pigmam W, Horton D. The Carbohydrates, Vol. 1A. New York: Academic Press, 1972, 217

95 Driguez H. Ber. Dt. Chem. Ges., 1933, 66:1251

96 Cramer F B, Pacsu E. J. Am. Chem. Soc., 1937, 59:1467

97 Redlich H, Newmann H-J, Paulsen H. Chem. Ber., 1977, 110:2911

98 Beaucage S L, Ogilvie K K. Tetrahedron Lett., 1977, 1690

99 Herzig J, Nudelman A, Fischer B. J. Org. Chem., 1986, 51:727

100 El-Shenawy H A, Schuerch C. J. Carbohydr. Chem., 1985, 4:215

101 Vekemans J A J M, Franken G A M, Chittenden G J F. Tetrahedron Lett., 1987, 28:2299

102 Zeng Y, Li A, Kong F. Tetrahedron Lett., 2003, 44:8325

103 Byramova N E, Ovchinnikov M V, Backinowsky L V, Kochetkov N K. Carbohydr. Res., 1983, 124:C8

104 Li A, Zeng Y, Kong F. Carbohydr. Res., 2003, 339:673

105 Avalos M, Babiano R, Cintas P. Tetrahedron Lett., 1993, 34:1359

106 Hodge J E, Rist C E. J. Am. Chem. Soc., 1952, 74:1498

107 Bonner W A. J. Org. Chem., 1959, 24:1388

108 Haworth W N, Hirst E L, Teece E G. J. Chem. Soc., 1931, 2858

109 Bouveng H O, Lindberg B, Theander O. Acta Chem. Scand., 1957, 11:1788

110 Collins P M, Munasinghe V R N. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1977, 927

111 Cai S, Hakomori S, Toyokuni T. J. Org. Chem., 1992, 57:3431

112 Nakanishi K, Kuroyanagi M, Nambu H. Pure Appl. Chem., 1984, 56:1031

113 Bertolini M, Glaudemans C P J. Carbohydr. Res., 1970, 15:263

114 Excoffier G, Gagnaire D Y, Vignon M R. Carbohydr. Res., 1976, 46:201

115 Bourne E J, Huggard A J, Tatlow J C. J. Chem. Soc., 1953, 735

116 Rej R N, Glushka J N, Perlin A S. Carbohydr. Res., 1989, 189:135

117 Akoh C C, Swanson B G. J. Food Sci., 1990, 55:236

118 Drueckhammer D G, Hennen W J, Pederson R L. Synthesis, 1991, 499

119 Therisod M, Klibanov A M. J. Am. Chem. Soc., 1986, 108:5638

120 Therisod M, Klibanov A M. J. Am. Chem. Soc., 1987, 109:3977

121 Ciuffreda P, Colombo D, Toma L. J. Org. Chem., 1990, 55:4187

122 Ballesteros A, Bernabe M, Cruzado C. Tetrahedron, 1989, 45:7077

123 Fromageot H P M, Griffin B E, Reese C B. Tetrahedron, 1967, 23:2315

124 Buchanan J G, Edgar A R. Carbohydr. Res., 1976, 49:289

125 Fletcher H G, Ness R K. J. Am. Chem. Soc., 1955, 77:5337

126 Griffin B E. Proc. Chem. Soc., 1964, 399

127 Hiranuma S, Kanie O, Wong C H. Tetrahedron Lett., 1999, 40:6423

128 Bamhaoud T, Sanchez S, Prandi J. Chem. Commun. 2000, 659

129 King J F, Aubutt A D. Can. J. Chem., 1970, 48:1754

130 Deslongcamps P. Tetrahedron, 1975, 31:2463

131 Yu B, Yang Z. Tetrahedron Lett., 2000, 41:2961

132 Hough L, Priddle J E, Theobald R S. Adv. Carbohydr. Chem., 1960, 15:91

133 Hanisch G, Hensek G. Chem. Ber., 1967, 100:3225

134 Ferrier R J. J. Chem. Soc., 1964, 5443

135 Barrett A G M, Barton D H R, Bielski R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1979, 2378

136 Albano E, Horton D, Tsuchiya T. Carbohydr. Res., 1966, 2:349

137 Robins M J, Wilson J S. J. Am. Chem. Soc., 1981, 103:932

138 Barton D H R, Stick R V. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1975, 1773

139 Barton D H R, Sabramanian R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1977, 1718

140 Willard J J, Brimacombe J S, Brueton R P. Can. J. Chem., 1964, 42:2560

141 Ball D H, Parrish F W. Adv. Carbohydr. Chem., 1968, 23:233

142 Ball D H, Parrish F W. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1969, 24:139

143 Binkley R W, Ambrose M G, Hehemann D G. J. Org. Chem., 1980, 45:4387

144 Hanessian S, Vatele J. Tetrahedron Lett., 1981, 22:3579

145 Richardson A C. Carbohydr. Res., 1969, 10:395
146 Tipson R S. Adv. Carbohydr. Chem., 1953, 8:107
147 Parrish F W, Bissett F H, Evans M E. Carbohydr. Res., 1968, 6:503
148 Binkley R W, Koholic D J. J. Org. Chem., 1989, 54:3577
149 Nishida A, Hamada T, Yonemitsu A. J. Org. Chem., 1988, 53:3386
150 Brimacombe J S, Portsmouth D. Carbohydr. Res., 1965, 1:128
151 Westwood J H, Chalk R C, Ball D H. J. Org. Chem., 1967, 32:1643
152 Pankiewicz K W, Nawrot B C, Watanabe K A. J. Org. Chem., 1986, 51:1525
153 Lehmann J, Benson A A. J. Am. Chem. Soc., 1964, 86:4469
154 Turvey J R. Adv. Carbohydr. Chem., 1965, 20:183
155 Percival E, Wold J K. J. Chem. Soc., 1963, 5459
156 Chiba T, Jacquinet J, Sinay P. Carbohydr. Res., 1988, 174:253
157 Jenings H J, Jones J K N. Can. J. Chem., 1963, 41:1153
158 Jones J K N, Perry M B, Turner J C. Can. J. Chem., 1960, 38:1122
159 Jenings H J, Jones J K N. Can. J. Chem., 1962, 40:1408
160 Hough L. Chem. Soc. Rev., 1985, 14:357
161 Lee C K. Carbohydr. Res., 1987, 162:53
162 Lichtenthaler F W. Carbohydrates as Organic Raw Materials. Weinheim: VCH, 1991, 17
163 Lee C-K. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1987, 45:199
164 Brimacombe J S, Evans M E, Foster A B. J. Chem. Soc., 1964, 2735
165 Lonray B B. Synthesis, 1992, 1035
166 Guiller A, Gagnieu C H, Pacheco H. Tetrahedron Lett., 1985, 26:6343
167 Lonray B B. J. Carbohydr. Chem., 1992, 11:837
168 Pigmam W, Horton D. The Carbohydrates, Vol. 1A, New York: Academic Press, 1972, 253
169 Tsai J-H, Behrman E J. Carbohydr. Res., 1978, 64:297
170 Ghittenden G J E, Roberts W K, Buchanan J G. Biochem. J., 1968, 109:597
171 Ley S V, Parra M, Redgrave A J. Tetrahedron, 1990, 46:4995
172 Watanabe Y, Hyodo N, Ozaki S. Tetrahedron Lett., 1988, 29:5763
173 Lamare V, Fourneron J D, Furstoss R. Tetrahedron Lett., 1987, 28:6271
174 Hamblin M R, Flora J S, Potter B V L. Biochem. J., 1987, 246:771
175 Honeyman J, Morgan J W W. Adv. Carbohydr. Chem., 1957, 12:117
176 Ferrier R J. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1978, 35:31
177 Dahlhoff W V, Fenzl W, Koster R. Liebigs Ann. Chem., 1990, 807
178 Koster R, Penades-Ullate S, Dahlhoff W V. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1985, 24:519
179 Fiji K, Nakano S, Fujita E. Synthesis, 1975, 276
180 Wolfrom M L, Beattie A, Bhattacharjee S S. J. Org. Chem., 1968, 33:1067
181 Stoddart J. F. Stereochemistry of Carbohydrates. New York: Wiley-Interscience, 1971
182 Clode D M. Chem. Rev., 1979, 79:491
183 Brady Jr R F. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1971, 26:197
184 DeBelder A N. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1977, 34:179
185 Garegg P J, Swahn C-J. Acta Chem. Scand., 1972, 26:3895

186　Kim K S, Szarek W A. Synthesis, 1978, 48
187　Copeland C, Stick R V. Aust. J. Chem., 1978, 31:1371
188　Zhang J, Kong F. Carbohydr. Res., 2003, 338:19
189　Ley S V, Leslie R, Tiffin P D, Woods M. Tetrahedron Lett., 1992, 33:4767
190　Ferrier R J, Hatton L R. Carbohydr. Res., 1967, 5:132
191　Morgenlie S. Carbohydr. Res., 1988, 173:303
192　Stevens J D. Aust. J. Chem., 1975, 28:525
193　Morgenlie S. Acta Chem. Scand., 1975, 29B:278
194　Tipson R S, Brady Jr R F. Carbohydr. Res., 1969, 10:549
195　Bonner T G, Bourne E J, Cleare P J V. J. Chem. Soc. B, 1968, 827
196　Zinner H, Richard B, Blessman M, Schlutt M. Carbohydr. Res., 1966, 2:197
197　Gelas J. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1981, 39:71
198　Bieg T, Szeja W. Carbohydr. Res., 1985, 140:C7
199　Schuerch C. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1981, 39:157
200　Guindon Y, Girard Y, Berthiaume S. Can. J. Chem., 1990, 68:897
201　Garegg P J, Hultberg H, Wallin S. Carbohydr. Res., 1982, 108:97
202　Johansson R, Samuelsson B. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1984, 2371
203　Deslongchamps P, Moreau C, Frehel D. Can. J. Chem., 1975, 53:1204
204　Sato K, Igarashi T, Yanagisawa Y. Chem. Lett., 1988, 1699
205　Jacobsen S, Ntelsen B, Pedersen C. Acta Chem. Scand., 1977, 31B:359
206　Collins P M, Oparaeche N N, Munasinghe V R N. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1975, 1700
207　Collins P M, Oparaeche N N. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1975, 1695
208　Collins P M, Munasinghe V R N. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1983, 921
209　Sabitha G, Babu R S, Rajikuma M, Srividya R, Yadav J S. Org. Lett., 2001, 3:1149
210　He H. Yang F, Du Y. Carbohydr. Res., 2002, 337:1673
211　Ning J, Yi Y, Kong F. Tetrahedron Lett., 2003, 43:5545
212　Kawana M, Emoto S. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1980, 53:230
213　Pigmam W, Horton D. The Carbohydrates. Vol. 1B. New York: Academic Press, 1980, 1167
214　Bobbitt J M. Adv. Carbohydr. Chem., 1956, 11:1
215　Guthrie R D. Adv. Carbohydr. Chem., 1961, 16:105
216　Huffman G W, Lewis B A, Smith F. J. Am. Chem. Soc., 1955, 77:4346
217　Perlin A S. Adv. Carbohydr. Chem., 1959, 14:9

第 5 章　寡糖的化学合成

5.1　寡糖的生物功能、化学合成的必要性

寡糖、多糖及糖缀合物(糖蛋白、糖脂)是生物体内重要的信息物质,参与所有细胞的接触过程。细胞表面的寡糖在细胞之间的通信、识别和相互作用,在信号传递,在细胞运动与黏附,以及病原与宿主细胞的相互作用方面起着重要作用。最新的研究表明,寡糖不仅以它们的缀合物在起作用,很多寡糖本身就有重要的生理功能,有的寡糖能激活植物的自我防卫系统,有的寡糖能诱导根瘤菌的固氮作用,有的寡糖可以与入侵的微生物上的糖蛋白相结合而阻止这些微生物对人体正常细胞的侵袭,而一些寡糖则具有肝素(haparin)的功能,血型决定族寡糖更是很有希望的防治癌症的药物[1,2]。在认识到这一点以前,主要是从宏观上,认为寡糖/多糖是食物的来源和结构的材料,并没有把它们与生物信息相联系。对另外一些天然的聚合物如核酸和多肽,人们已经知道,它们在分子水平上,通过分子中由密码携带的化学信息,控制着复杂的、有机体的功能。自 20 世纪 70 年代以来,很多重要的发现使人们认识到,自然界同样利用由不到 20 个单糖组成的寡糖,组成生物信息库,而寡糖携带信息的能力,由于它们有各种不同方式的连接,比寡肽和寡核苷所携带的信息要大得多。例如,把三个同一分子的六碳吡喃糖通过糖苷键连接,连接方式超过 1000 种,而三个同一分子的 α-氨基酸相连,只有一种方式。由 D-型糖组成五糖,有大于 2×10^6 可能的不同连接方式[3]。虽然这样多的结构对合成化学提出了巨大的需求,但是实际上人们主要对自然界中存在的、有生物活性的寡糖结构及其类似物感兴趣,这样一来,所需合成的寡糖就是有限的。尽管如此,寡糖合成已经取得了长足的进步。现在,合成一个五糖或六糖,已经无人喝彩了,而更大的、含有 10 个以上单糖的特殊结构的寡糖,也已经用纯化学的方法合成。与此成为鲜明对照的是,在 20 世纪 70 年代,一个三糖的合成就是引人注目的工作,了不起的成就。

在生物过程中,寡糖所起的很多作用,依赖于寡糖和抗体、寡糖与蛋白[4]、寡糖与酶之间的相互识别。在很多情况下,寡糖是键合到蛋白或脂上的,这些化合物的作用很多,如作为血型决定族[5],作为细菌表面的、能引发免疫效应的抗原[6],作为哺乳动物细胞表面的、能与病毒[7]、细菌、淋巴细胞以及毒素结合的物质,也能作为 AIDS 病毒表面的组分,与 T 细胞的作用相关联,还能作为引发剂,诱导植物的自我防卫反应,活化植物中抗毒素的生物合成[8,9]。对这些作用的评价,导致

了新的认识,即由哺乳动物通过外部的细胞免疫所产生的 70% 的抗体,是用于抵制寡糖组分的(因此合成的寡糖抗原及疫苗是可能应用的),癌转移也涉及瘤细胞表面的寡糖的变化,关节情况的好坏也与蛋白的糖基化有关[1]。

由于很小量的寡糖,例如在 0.1～1 mg/kg(小鼠),就有这样重要的功能,化学家为它们的合成付出巨大的努力就不足为奇了,这些合成对医药学和生物化学方面的贡献特别值得注意[3,10～17]。

5.2　寡糖合成的一般特征[3,10～17]

因为有太多的变数涉及在寡糖的合成中,每一个目标化合物的合成都需要一个独特的策略,因此到现在,也找不出一个通用的、对所有寡糖都适用的方法。与多肽和核酸的合成相比,寡糖的合成似乎落后了许多,因为还没有商业化的寡糖合成仪问世。在合成寡糖时,要考虑所需要的单体,以什么方式连接,以及连接的顺序。就连接键的类型而言,糖基供体和糖基受体之间有平伏键的连接,也有直立键的连接。糖基供体的 2-位有平伏键,也有直立键,常见产物中几种糖基供体的键的类型为 β-D-葡萄吡喃糖 (**5.1**)、β-D-半乳吡喃糖 (**5.2**)、α-D-葡萄吡喃糖(**5.3**)、α-D-半乳吡喃糖(**5.4**)、β-D-甘露吡喃糖(**5.5**),以及 α-D-甘露吡喃糖(**5.6**)。糖的 C-2 可以连着一个氨基或取代的氨基[18],如 β-D-乙酰胺基葡萄吡喃糖(**5.7**)、α-D-乙酰胺基葡萄吡喃糖(**5.8**)。糖的 2-位也可以是脱氧的,如 β-D-2-脱氧葡萄吡喃糖(**5.9**)、α-D-2-脱氧葡萄吡喃糖(**5.10**)。也可以是呋喃糖的供体,如 β-D-阿拉伯呋喃糖(**5.11**)、α-D-阿拉伯呋喃糖 (**5.12**) 等(见图 5.1)。

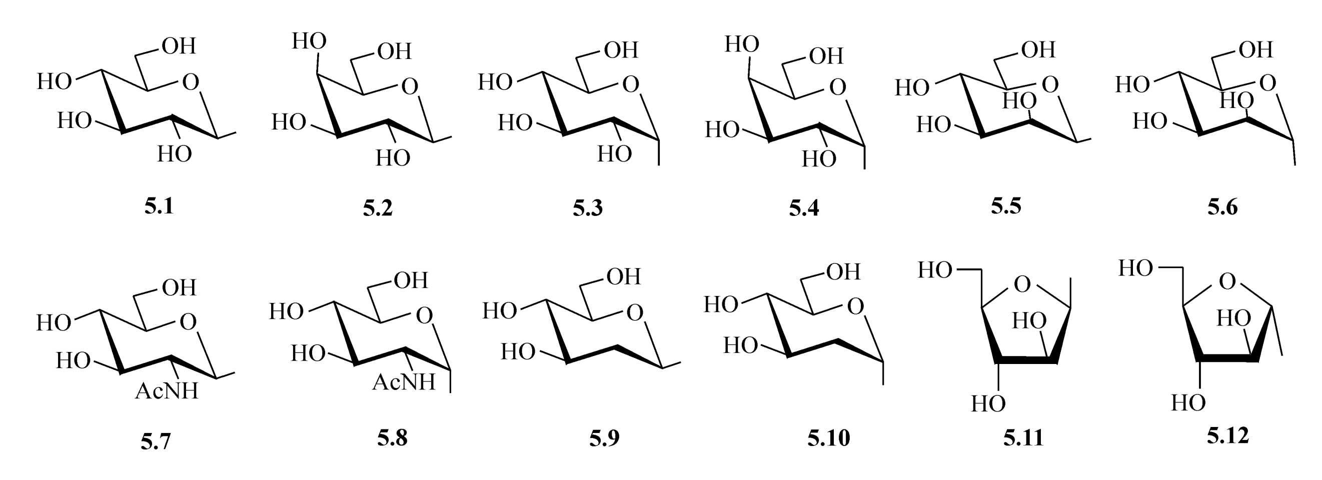


图 5.1　常见产物中几种糖基供体的成键类型

一般来说,在合成寡糖时,糖基受体中的所有的羟基,除了要偶联的羟基,都要保护起来,当偶联完成后,再把下一个要偶联的羟基的保护基移除。最后再移除所有的保护基,得到需要的寡糖。

传统上,单糖之间的键涉及分子间的偶联,需要活化糖基化的试剂,用适当的反应条件,得以有效地、并立体选择性地合成所需要的寡糖。另外一种理想的方法是把糖基供体和受体以合适的位置,放于同一分子中,使得它们能够进行分子内的反应,这种方法刚刚起步,对有的糖苷键的合成,如 β-甘露糖苷键的合成很有效, 但对另外一些糖苷键的合成却是步骤繁杂, 显得多此一举, 本章 5.5 节中还要详述。

一个制备线形、均一寡糖的很好的方法,是反复使用保护的糖基化试剂,当此糖基化试剂与受体偶联后,得到的链延展的寡糖能用特殊的方法脱保护,得到一个新的糖基受体,然后能再从非还原端使链增长,每次偶联都使糖链增加一个糖单元,图 5.2 以 β-(1→6)连接的半乳糖的合成为例,用的糖基供体是 6-位为溴代乙酰基(BA)保护的苯甲酰化的半乳糖氯代物 **5.13**,它与一个 6-位为游离羟基的半乳糖甲基苷 **5.14** 偶联,得到一个双糖 **5.15**,将此双糖脱掉 6-位溴乙酰基,又得到一个双糖受体 **5.16**,使 **5.16** 与同一个单糖供体**5.13**偶联,即得到三糖 **5.17**[19]

图 5.2　从非还原端使链增长的合成

当然,也可以用另外一种方式,即让糖基供体与受体偶联,将所得到的寡糖再活化为新的供体,这是从还原端使链伸展,也是每次偶联都使糖链增加一个糖单元,图 5.3 以 α-连接的甘露寡糖的合成为例描述了这种情形,以乙酰化的甘露糖三氯乙酰亚胺基酯 **5.18** 为糖基供体,以甘露糖的烯丙基苷 **5.19** 为受体,将得到的、选择性的(1→6)-连接的双糖 **5.20** 苯甲酰化后,再脱掉烯丙基活化,就得到双糖供体 **5.22**[20],再与单糖受体偶联,就能得到三糖 **5.23**。

以上所述的每一次加上一个糖单元的合成方法只适用于很小的糖的合成,如二糖或三糖的合成。合成复杂的、或大的寡糖时并不使用这种方法,因为无论是从非还原端、还是从还原端一个一个糖地向上接,随着寡糖中间物的增大,对它们进行化学修饰的困难也逐步增加,而当中间物达到七、八糖以上时,它们的分离纯化很困难,且对它们做任何化学转换都不是轻而易举的工作,收率不超过 50%,是司

图 5.3　从还原端使链增长的合成

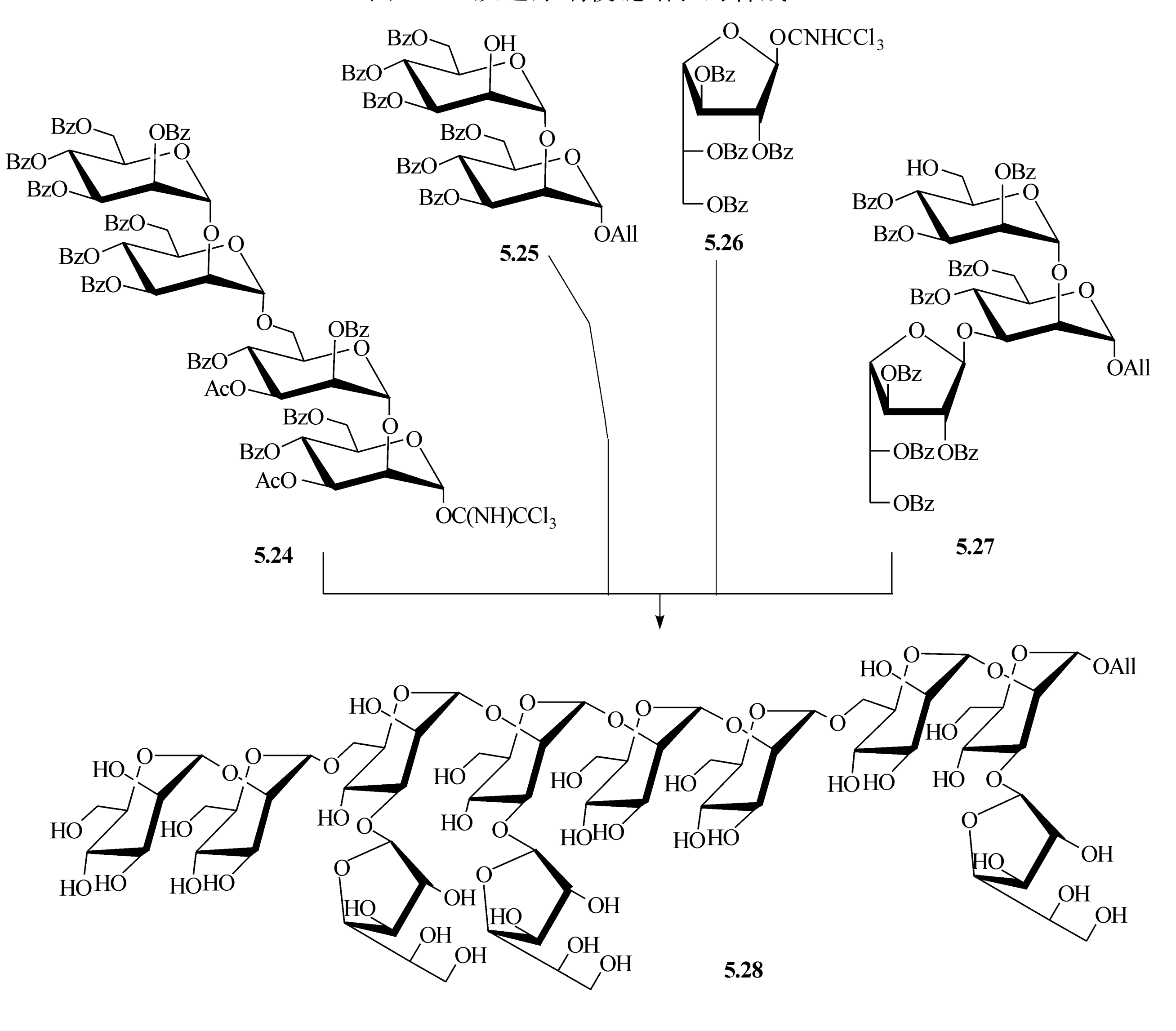


图 5.4　复杂寡糖的堆砌式合成

空见惯。往往离目的物还有两、三步,中间物已消耗殆尽,又要从头再来。所以这种一个一个糖地向上接的线性合成,只适用于小的寡糖合成,以及固相寡糖合成,因为在固相合成中,没有分离的步骤,能够大大减少中间物的损失。对大的寡糖的合成,实际上最常用的是堆砌式的合成,即用小的寡糖为原料,堆砌、偶联而成,用这种方法,合成中涉及的中间体都比较小,最常见的是二、三、四糖,它们都可以方便地、大量地重复制备。例如,一个复杂的十一糖 **5.28**,可以由四糖 **5.24**,双糖 **5.25**,单糖 **5.26** 以及三糖**5.27**,通过较简洁的反应堆砌而成(见图 5.4),而这些基本的反应单元,都能用简单的方法,大量的制备,且具有良好的稳定性[21]。

虽然,在原则上是可能用特殊的、单个的酶来进行寡糖的合成,但是用这种方法合成复杂的寡糖却是困难重重,因此至今其应用仍很有限[22]。尽管如此,酶还是能在一些特殊的场合下使用,例如,五糖 **5.29**(见图 5.5)的非还原末端的两个 *N*-乙酰基葡萄糖的单元,就是用转移酶及乙酰基葡萄糖的供体,连到合成的甘露三糖上去的[23]。

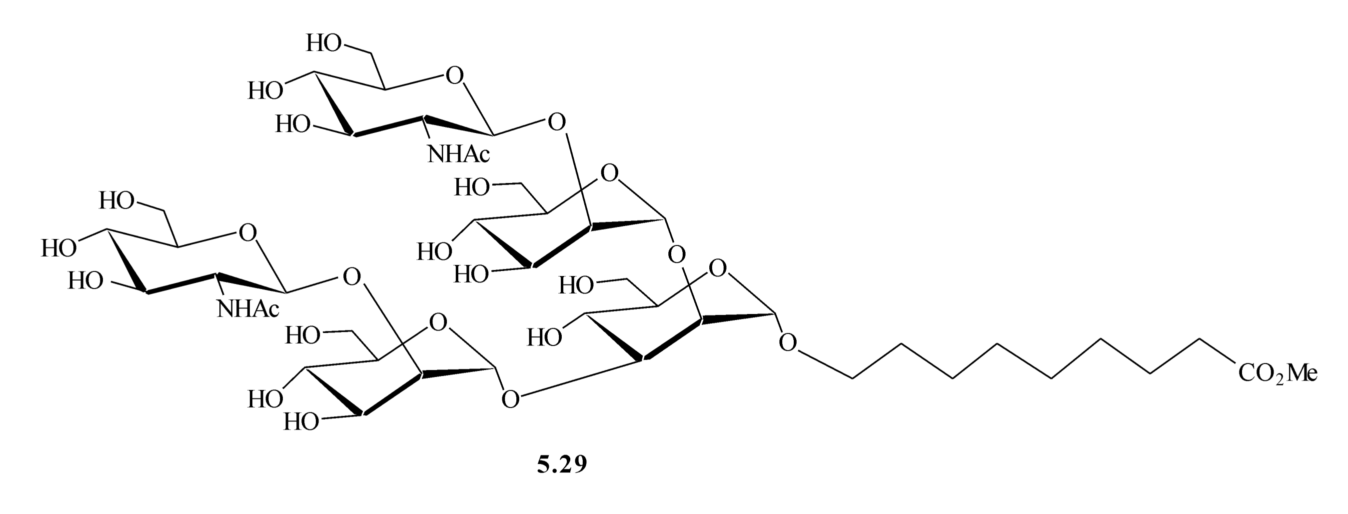


图 5.5 用化学合成和酶法结合制备的五糖

与此类似,固相及自动的合成寡糖进展不快,这再次与寡肽和寡核苷的合成又成了鲜明的对照,本章 5.7 节中还要论述。

5.3 糖基受体

自然界中存在的寡糖多是由糖苷键连接的、能水解的寡糖,而不是真正用醚键连接的、不水解的寡糖,如一个糖基的 C-3 和另一个糖基的 C-3 连接的寡糖。我们在本书中所谈到的寡糖,也是指由糖苷键连接的寡糖。

一般来说,在合成寡糖时,要使糖基受体中准备偶联位置的羟基游离。但是,在基于氰基原酸酯的糖基化的方法中,羟基也可以用三苯甲基取代,这个方法的优越性在于,偶联中不生成水和简单的醇的分子,因而糖基化不受这些分子的干扰。

另外,糖基受体的羟基的亲核性也可以通过三丁基锡化来增强[24]。一级羟基的活性显著的高于二级羟基,且二级羟基的活性还与它们的性质有关。例如,是平伏键还是直立键,它们处在分子中的位置,以及邻近羟基上取代基的性质等。烷基化的如苄基化的衍生物,其受体羟基的活性高于酯化的受体羟基的活性[10],乙酸酯化的受体羟基的活性高于苯甲酸酯化的受体羟基的活性。

5.4 糖基供体

5.4.1 概述

合成寡糖时,要有糖基供体和糖基受体,习惯上我们把含有糖苷键的一方,或说含有参加反应的端基异头碳的一方称为糖基供体,而与之反应的另一方被称为糖基受体。图 5.6 列出了几种不同的糖基供体,**5.30** 代表最常见的一类,即在异头碳处存在离去基团,被活化后将成为一个亲电试剂。**5.31** 则代表另一类糖基供体,它们是活化了的亲核试剂,通常与带有离去基团的糖基受体反应,在反应后糖基受体部分带有离去基团的碳的构型发生转换,**5.32** 代表果糖的供体,其离去基团位于 C-2。

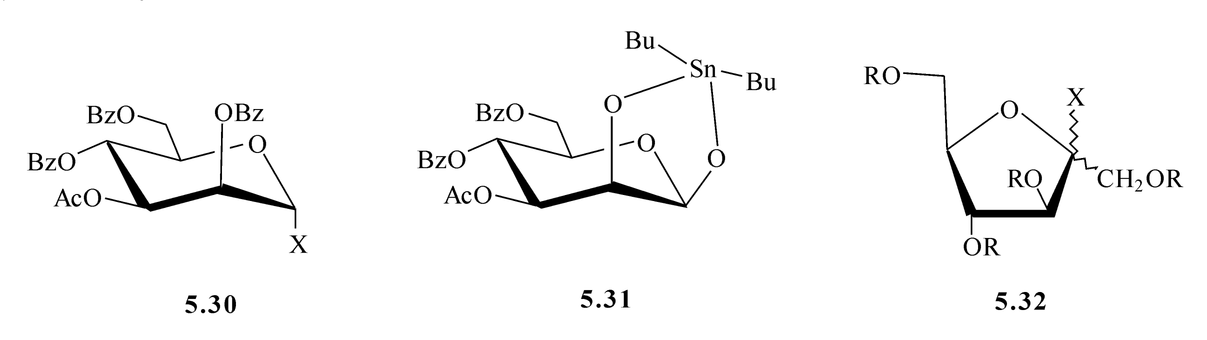


图 5.6　几种不同的糖基供体

在糖苷键形成的反应中,选择合适的糖基供体,就能控制反应。理想的糖基供体,应该在不反应时,有足够的稳定性,能够放置,但在糖基化前,又应该很容易活化,活化后有足够的反应性。一般情况下,糖基化的方法就是用糖基受体醇取代糖基供体端基上的离去基团,糖基供体有硫代糖苷、糖基二氧化硫、糖基亚胺酯、糖基[3]溴和糖基氯以及戊烯基糖苷,但是,在某些场合,也能用受体糖的三氟甲磺酸酯与糖基氧的阴离子偶联,甚至是用端基的羟基如 **5.31** 与适当的受体偶联,产生糖之间的键(见 3.1.1 节)。

羟基被烷基保护的受体的活性高于羟基被酯基保护的受体,而烷基化的供体的活性也高于酰基化供体的活性。利用这种差别,可以用化学选择的方法,在酰基化供体存在的情况下,使苄基化的糖基供体优先反应。糖基化试剂的反应性同样取决于吡喃环构象的柔顺性,如果存在缩醛环,则供体的活性降低,这个发现大概也能解释

正是由于构象的原因,苯甲酰化的供体的活性比相应的乙酰化的供体的低。

由于2-氨基-2-脱氧己糖存在于很多有重要生理活性寡糖中,它们与其他糖的连接也引起人们特别的关注[18]。主要的糖基化的方法涉及用糖的1,2-噁唑啉、2-脱氧-2-邻苯二甲酰胺基糖的卤代物、硫代糖苷、糖的三氯乙酰基亚胺酯或糖的2-叠氮-2-脱氧的卤代物等作为供体。当2-位有邻基参与作用时,给出葡萄糖和半乳糖构型的β-连接的产物。当需要得到α-连接的产物时,可以用2-叠氮-2-脱氧-β-D-葡萄吡喃糖的氯代物为供体,或者用β-D-葡萄吡喃糖的溴代物[18]。

5.4.1.1 糖基卤代物

糖基卤代物即溴代物或氯代物是由Koenig-Knorr在20世纪初最先用于合成寡糖的糖基供体[25],这也奠定了寡糖合成的基础。100余年来,尽管在寡糖合成的条件,诸如糖基供体的改进、新的催化剂的发现等方面有了长足的进步,但寡糖合成所应用的原理,仍然是Koenig-Knorr所用的以及Fischer所奠定的糖苷化的原理。早期的糖化学研究,很喜欢用溴代物和氯代物为糖基供体,因为它们制备简单,且能大量操作,是理想的原料。但随着时间的推移,糖化学的进展,人们逐渐感到它们应用的局限性,最主要的是它们在偶联时,必须用重金属盐或氧化物为促进剂,注意这里说促进剂,而非催化剂,因为它的用量是与糖基供体等当量的,用量很大,这就限制了用这个方法进行批量制备。一方面是重金属的污染,另一方面在经济上也难以过关,因此用糖的溴代物或氯代物为糖基供体的方法,正逐渐淡出糖化学的舞台,取而代之的是,制备同样简单,稳定性好,且反应性优越的糖的亚氨酯供体。糖的溴代物或氯代物的制备见本书2.2.1节,此处不再赘述。

糖氟代物比相应的溴代物及氯代物稳定的多,过去没有引起太多的重视,主要是它的制备不容易,近年来随着一些新试剂如二乙基胺基硫三氟化物(DAST)的发现,使得糖的氟代物制备变得很容易[26, 27],但糖氟代物作为糖基供体合成寡糖报道有限,使用的人不多,二环戊二烯铪二氯代物-三氟甲磺酸银(Cp_2HfCl_2-AgOTf)[28]及三氟化硼乙醚-二叔丁基甲基吡啶(BF_3、Et_2O-DTBMP)[29]是糖氟代物有效的活化剂。

5.4.1.2 硫代糖苷

硫代糖苷是近年来在寡糖合成中常用的糖基供体,它们的最主要优点是稳定,在制备小的寡糖或(1→6)-连接的寡糖时能够很好的应用,它们的缺点是在活化时,也需要等当量的活化剂或促进剂,丁二酰亚胺基碘-三甲基硅三氟甲磺酸酯(NIS-TMSOTf)是有效的活化剂,其中丁二酰亚胺基碘要用过量的,而三甲基硅三氟甲磺酸酯用量则很少。用I_2可以代替丁二酰亚胺基碘来作活化剂[30],反应更温和,也更经济。用2-位有酰基的硫代糖苷为糖基供体时,还容易生成糖原酸酯

的中间体[31]，这也是硫代糖苷供体的一个缺点。此外由于硫代糖苷供体的活性较低，有时需要将其转化为更活泼的糖基供体，如用 Cl_2，Br_2 转化为氯代糖、溴代糖[32]或转化为糖的亚氨酯[33]等。2.2.1 节中已经叙述了硫代糖苷的制备，此处也不再赘述。

5.4.1.3　糖基硫氧化物

糖基硫氧化物作为糖基供体，Kahne 做了很多研究[34]，合成了 Le^a、Le^b、Le^x 寡糖，所用的条件为：2 当量的糖基硫氧化物，1 当量的三氟甲磺酸酐，−78℃，该制备条件还较易重复。Crich 也做了深入的研究，发现用糖基硫氧化物作为糖基供体，在合成 β-甘露糖苷键时很有效[35]，成功地使葡萄糖的 O-4 连接上 β-甘露糖基。但以笔者看来，糖基硫氧化物作为糖基供体的方法，仍然不是太通用的方法，因为一方面需要的活化剂量很大，另一方面其制备及偶联都需要较特殊的技巧，对初学者并不适宜。下面的反应式描述糖基硫氧化物的制备及偶联。

5.4.1.4　烯戊基糖苷

烯戊基糖苷能用丁二酰亚胺基溴（NBS，a 途径）及碘二可立叮高氯酸盐（IDCP，b 途径）活化[36]，作为糖基供体，其偶联的效率及立体选择性并不突出（见 2.1.1 节），因此在寡糖的合成中并不常用，其制备是在 Fischer 糖苷化条件下使糖与戊烯醇反应完成。

5.4.1.5　烯基糖苷

烯基糖苷不稳定,一般不是直接由糖和相应的醇或卤代物制备,而是通过异构化反应制取。例如,甲基丙烯基糖苷 **5.34** 是由甲基烯丙基糖苷 **5.33** 在 $(Ph_3P)_3RhCl$ 催化下异构化而得[37],而甲基烯丙基糖苷能方便地由相应的醇与糖基卤代物制备,如图 5.7 所示。

图 5.7　烯基糖苷的制备

烯基糖苷能在 Lewis 酸,如三甲基硅三氟甲磺酸酯催化下,作为糖基供体与糖基受体偶联,但烯基糖苷作为糖基供体并没有显出特殊的优越性,而它们的制备上的困难,使其在寡糖的合成中应用有限,目前其主要应用还是用于研究反应的机制[38]。

5.4.1.6　糖烯供体

糖烯(glycal)作为糖基供体的方法已经有详细的综述[39],在合成含有氨基糖的寡糖中确有精彩的应用,但是在用过氧化丙酮氧化糖烯有时选择性不高,容易得到立体异构的两种产物;且反应只能在较稀的溶液中进行,难于大量制备;由于中间物为 1,2-缩水内醚,因此只能用于制备 1,2-反式连接的寡糖,这些都是这个方法的局限。也有用二苯基硫氧化物及三氟甲磺酸酐,在二氯化锌存在下直接用糖烯作为供体,与糖基受体偶联,制备 β-糖苷键的研究,反应虽然是在一锅煮的形式下进行的,但是 1,2-缩水内醚糖仍然是中间物,其氧原子来自二苯基硫氧化物中的氧[40]。

5.4.1.7　糖基磷酸酯及亚磷酸酯供体

虽然在自然中,糖基磷酸酯是作为糖基供体进行偶联的,但是在寡糖合成中却很少有用糖基磷酸酯作为糖基供体的报道,直到最近才见到一些用磷酸酯作为离去基团的研究报告。例如,在固相合成中用糖基磷酸酯供体合成植保素寡糖[41],该文作者强调是由于糖基磷酸酯的稳定性,才选中了它。但也正是它的稳定性给活化带来麻烦,以至于在偶联中所消耗的促进剂,达到惊人的固相受体醇的五倍。

日本的一个研究组采用糖基的亚磷酸酯如化合物 **5.35** 为供体，与一个 6-位为羟基的糖基受体 **5.36** 偶联，发现在供体的 2-位即使无邻基参与基团的存在，也能得到 β-连接的葡萄糖苷键[42]的双糖 **5.37**（见图 5.8）。

图 5.8　糖基亚磷酸酯的偶联

5.4.1.8　糖原酸酯供体

由简单的糖原酸酯，即糖和非糖体形成的糖原酸酯作为糖基供体，没有太大的吸引力，因为收率不高。用氰基糖原酸酯作为糖基供体，在 20 世纪 70～80 年代，由 Kochetkov 的研究组做了详尽的研究[43]，由于反应的立体选择性不够高，且与二级羟基受体偶联时效率较低，在加上氰化物的高毒性，都限制了这个方法的广泛使用。由糖-糖组成的原酸酯的重排合成寡糖，在 5.6 节中还要论述。这里介绍一个由糖-糖原酸酯立体选择性地合成寡糖的一个方法，它是用糖的内酯 **5.38** 为起始物，与一个 4,6-羟基的糖基受体 **5.39** 缩合，得到一个原酸酯 **5.40**，用 $LiAlH_4$、$AlCl_3$ 选择性还原，能得到(1→4)-β-连接的双糖 **5.41**[44]，如图 5.9 所示。

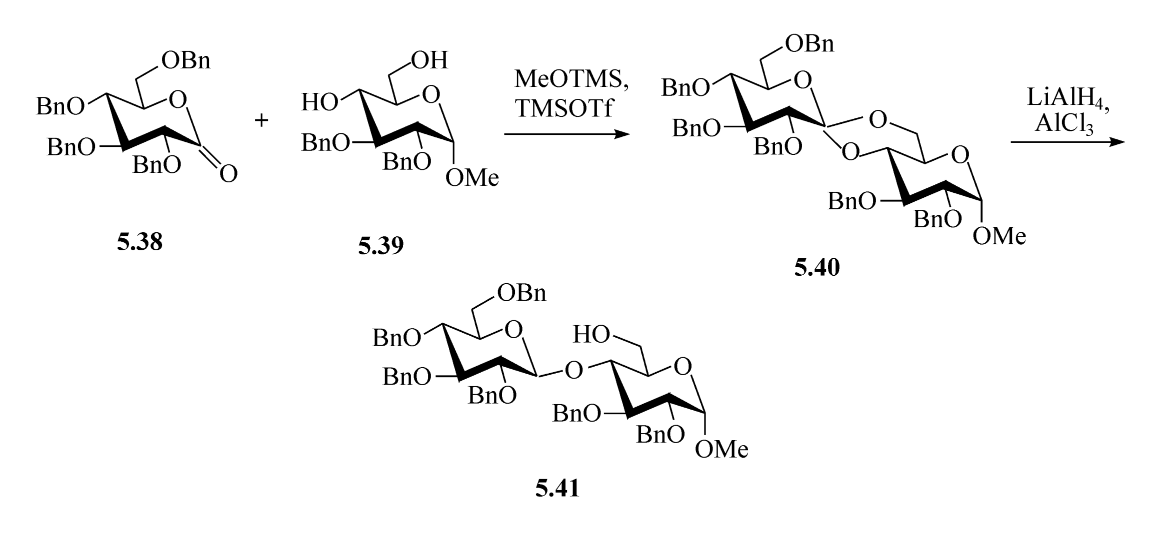


图 5.9　由糖的原酸酯合成寡糖

不过这个反应是看上去好看，因为在还原时显示了良好的选择性，在没有邻基参与的情况下，得到了 1,2-反式连接的糖苷键，但真正做起来就没看上去那样容

易,首先糖的内酯 **5.38** 需要经过一系列的步骤制备,另外,无论是两个糖的缩合反应,还是选择性的还原反应,做起来都有一定的难度,因此,这种反应仅能用于化学反应及机制的研究,实用性很差。

5.4.1.9 糖基亚胺酯

糖基亚胺酯作为糖基供体是糖化学中真正的一大突破,因为它制备简单,具有一定的稳定性,而且具有很高的活性,用真正催化剂量(0.1%~10%)的 Lewis 酸促进剂,如三甲基硅三氟甲磺酸酯(TMSOTf)、三氟化硼乙醚就能使偶联正常进行,这使得寡糖合成的工作能够批量进行。例如,能在 100g 甚至更大量的条件下进行反应[45],这在过去是不能想像的。可以说,用其他方法能够达到的,糖基亚胺酯的方法也能够达到,而糖基亚胺酯的方法能够做到的。例如,大的寡糖之间的偶联,用其他的方法却难以做到。糖基亚胺酯已经牢固的确立了它们作为供体在寡糖合成中的地位,一般来说,O-2 位有酯基取代的 D-葡萄糖或 D-半乳糖供体,在进行偶联时,O-2 位的酯基有邻基参与作用,得到 β-构型的产物,而当 O-2 位没有邻基参与的基团时,如醚基,则主要得到 α-构型的产物。在 D-甘露糖和 D-鼠李糖系列中,α-的糖苷无论在什么情况下都是主要的产物,而要想得到 β-甘露糖苷,则需要特殊的方法。例如,在有些情况下,可能先制备 β-D-葡萄吡喃糖苷,然后使 2-位的构型发生转换,理想的是用分子内的亲核取代,也可用分子间的亲核取代,或先把 2-位氧化为羰基,然后再还原,同时发生构型翻转。在 5.9 节中还要专门讨论制备 β-甘露糖苷所采用的策略。

由于构象柔顺性小,苯甲酰化的糖基亚胺酯供体的活性比相应的乙酰化的供体低。糖基亚胺酯中如存在缩醛环,也降低构象柔顺性使供体的活性降低[46]。

5.4.2 2-脱氧糖基的连接

由于在 C-2 没有功能基团来控制糖基化的立体化学,用 2-脱氧的糖基供体,不能有效的合成特定端基构型的糖苷。*O*-取代的糖烯的直接加成,能在有限的程度上解决这一问题。最近已经发展了另外一些有效的方法,能使糖基化的立体化学得到有效的控制。这些方法主要是通过活性的、亲电的、含有 C-1—C-2 三元环的中间体,如由三苄基化的糖烯 **5.42**,得到含碘正离子三元环的中间物 **5.43**,用一个糖基受体 ROH 开环,就能得到 2-位为碘取代的糖 **5.44**,经还原后,就得到了 α-连接的 2-脱氧糖 **5.45**[47]。也可以从 2-位为磺原酸酯的 β-糖硫苷 **5.46** 出发,先得到一个含硫正离子三元环的中间物 **5.47**,经 ROH 开环后,得到 2-位为硫取代的糖 **5.48**,再还原,也能得到 α-连接的 2-脱氧糖 **5.45**。β-连接的脱氧糖用类似的方法制备,例如由 2-位为磺原酸酯的 α-糖硫苷 **5.49** 出发,经中间物 **5.50**,开环得到 **5.51**,最后再还原,就得到了 β-连接的脱氧糖 **5.52**[48]。

另外,三-*O*-苄基-D-糖烯用过氧化丙酮环氧化,能给出 α-D-葡萄糖的产物 **5.53**,它与糖基受体缩合,得到2-羟基的 β-D-葡萄吡喃糖的双糖 **5.54**,然后能用典型的游离基的方法来脱氧[49],也能得到 β-连接的脱氧糖 **5.52**,图 5.10 描述了这几种方法。

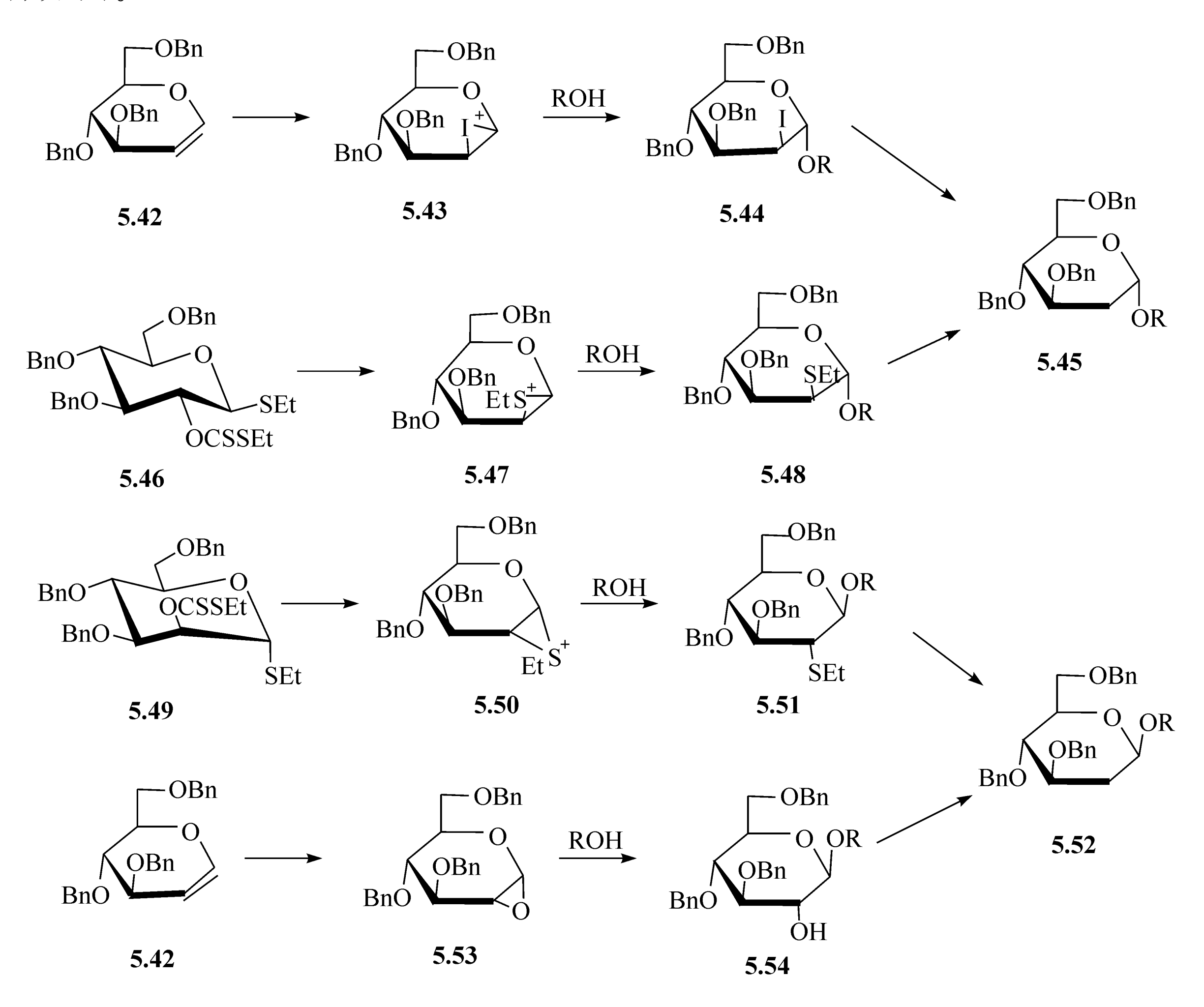


图 5.10　α-,β-脱氧糖苷键的生成

另外一个相关的方法,是用 *O*-硅烷化的 2-苯硫基-D-葡萄吡喃糖基的氟代物 **5.55**,此氟代物由甘露吡喃糖的苯硫基苷与二乙基胺基硫三氟化物(DAST)反应来制备,反应中苯硫基由 C-1 迁移到 C-2(见 3.5.1 节),使氟代物 **5.55** 与受体醇 R′OH 反应,用四氯化锡催化,得到高产率、高选择性的 2-苯硫基-糖苷,在乙醚中,得到类似于 **5.51** 的 β-的产物 **5.57**,其中间物可能是类似于 **5.50** 的三元环**5.56**,而在二氯甲烷中,得到 α-的产物,通过脱硫的反应,就得到 2-脱氧的 α-化合物 **5.60**[50]。在后一种情况下,可能是发生了对氟的直接取代,得到中间物 **5.59**,如图 5.11 所示。

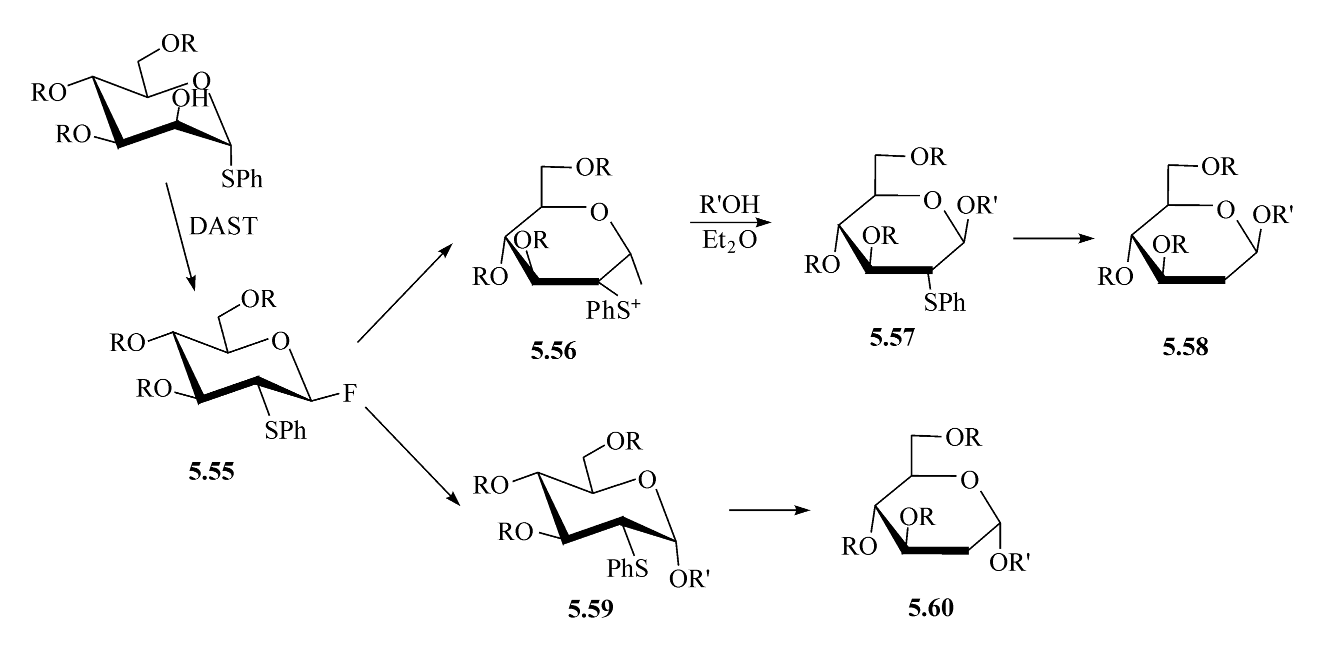


图 5.11 由硅烷化的糖的氟代物制备脱氧糖

5.5 分子内糖基化

众所周知，经典的分子内糖基化是在同一个分子中既含有离去基团，又含有亲核基团，在适当的条件下，发生分子内的取代反应，实现分子内糖基化。例如，缩水内醚糖和环状寡糖的制备就是采用这种经典的分子内反应。近年来，诸多研究报道利用其他分子内反应来实现立体和区域选择性糖苷键的合成。根据在同一分子内的受体与供体空间连接方式差异[51]，这些分子内糖基化可分为三类，见图 5.12。

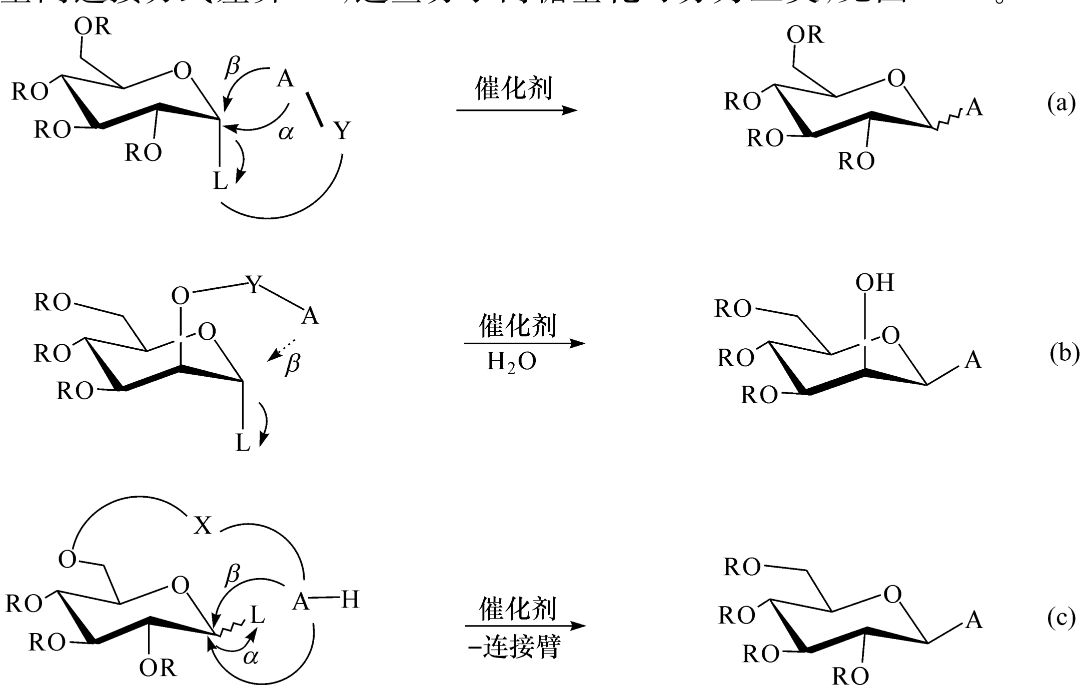


图 5.12 分子内糖苷化的三种形式

(a) 基于离去基团类；(b) 通过双功能基团连接受体类；(c) 通过非反应中心的连接臂类

如图 5.12 所示,第一类是基于离去基团的分子内糖苷化:在糖苷化时,受体中的 Y 与供体的基团 L 通过化学键连接,在 L-Y 作为离去基团离去的同时,受体中心原子 A 与供体的活性中心碳原子(异头碳)立即发生结合。

第二类是受体中心原子经双功能基与供体连接的分子内糖苷化:在糖苷化时,受体中心原子通过双功能基与供体连接,通常是供体的 2-O。一旦离去基团离去,与受体相连接的双功能基同时或者随后发生键裂,并进行糖苷化。

第三类是连接臂连接非反应中心的分子内糖苷化:在糖苷化时,受体的非反应中心原子,通过连接臂与供体上任一功能取代基相连接(图中是 6-OH,实际上 2-、3-、4-OH 都可以),受体通常含有一个或多个游离—OH 可进行糖苷化。

5.5.1　基于离去基团的分子内糖苷化

5.5.1.1　糖基碳酸酯的分子内糖基化

脱 CO_2 的分子内糖苷化广泛用于寡糖的合成,反应条件也千差万别。例如,

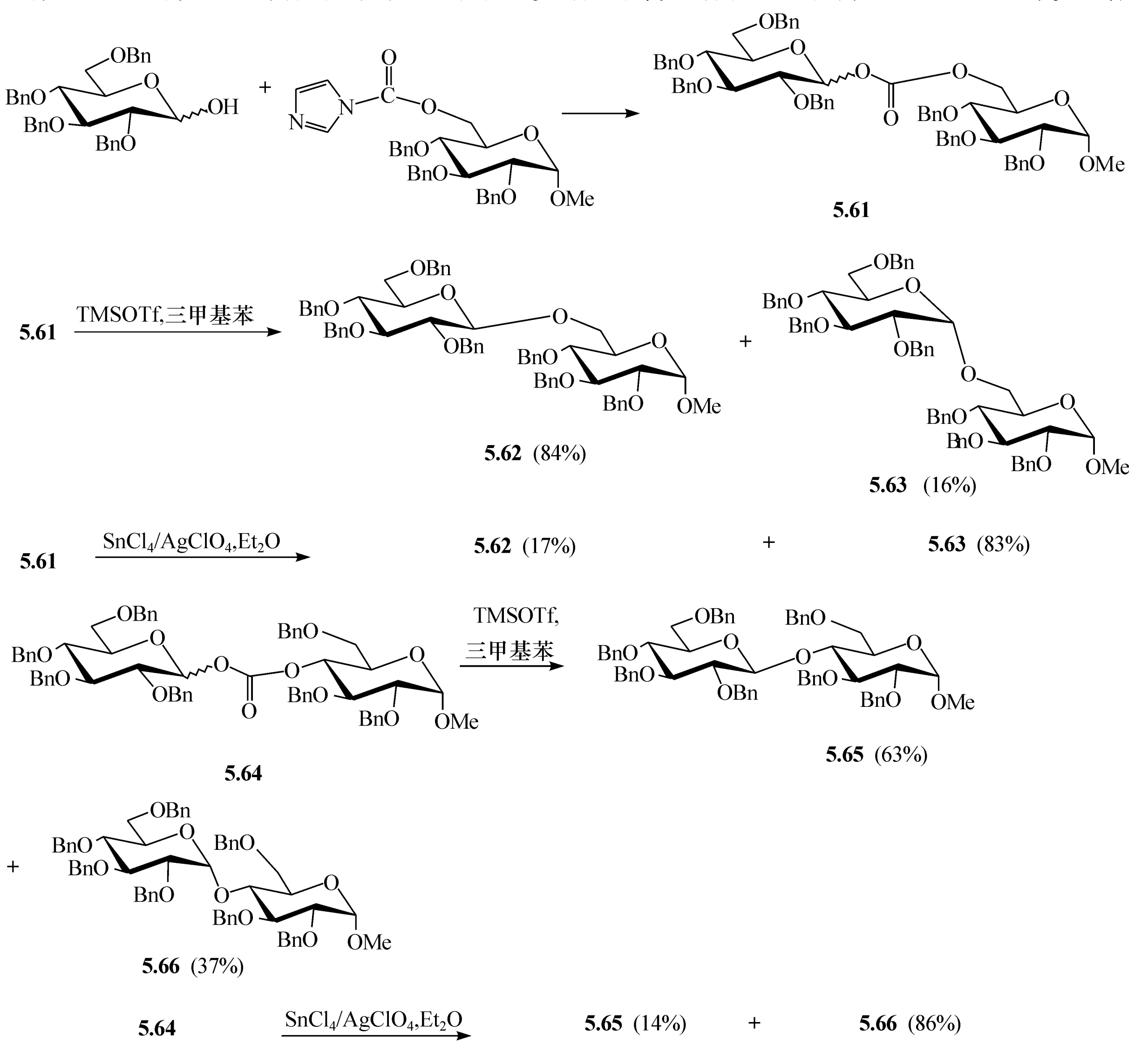


图 5.13　苄基化糖通过脱 CO_2 的分子内糖基化

先将苄基保护的葡萄糖供体和酰基咪唑的受体进行偶联，得到供体与受体通过 CO_2 相连的中间物 **5.61** 和 **5.64**，然后用路易斯酸作为催化剂，能脱掉 CO_2 生成双糖。在三甲基硅三氟甲磺酸酯催化下分子内糖苷化，分别主要生成(1→6)-β-连接的双糖 **5.62** 和(1→4)-β-连接的双糖 **5.65**[52,53]。用 $SnCl_4/AgClO_4$ 为催化剂，则由 **5.61** 生成的双糖主要是(1→6)-α-连接的双糖 **5.63** 和(1→4)-α-连接的双糖 **5.66**。苄基保护的半乳糖供体也显示类似的结果。研究表明，该类糖苷化的立体选择性不是受端基异头碳构型的控制，而是受反应催化剂和溶剂体系的影响。但是反应的选择性和收率不是很好，在 60%～80%之间，加上起始物的制备有难度且步骤多，因此，从寡糖合成的实用性来看，实在无可取之处(见图 5.13)。

改用苯甲酰基保护的葡萄糖为供体，可获得更高的立体选择性[54]，这是由于2-位酰基的邻基参与作用。用苯甲酰基保护的半乳糖或邻苯二甲酰胺基葡萄糖供体，同样具有很好的立体选择性。图 5.14 描述了用苯甲酰基保护的葡萄糖为供体的双糖的合成，由于 2-位苯甲酰基的参与，只得到 β-连接的双糖。

图 5.14 苯甲酰基保护的糖基供体通过脱 CO_2 的分子内糖基化

Schmidt 等用交叉竞争实验来研究脱 CO_2 的反应机制，采用苄基保护的糖基碳酸酯 **AC** 和 3-甲基苄基(Mbn)糖基-邻溴苄基糖基碳酸酯 **BD** 为竞争实验对象，结果不仅得到了分子内的糖苷化产物 **ac** 和 **bd**，还得到了分子间反应的交叉产物 **bc** 和 **ad**(见图 5.15)。选用不同的催化剂，也得到同样的结果，但各组分的比例略有差异。目前的研究结果表明，脱 CO_2 的糖苷化至少部分甚至完全是分子间反应历程[55]。

分子间的糖苷化可能是经历糖基正离子的反应历程，其立体选择性受催化剂、溶剂效应和保护基(2-*O*-邻基参与效应)的影响。

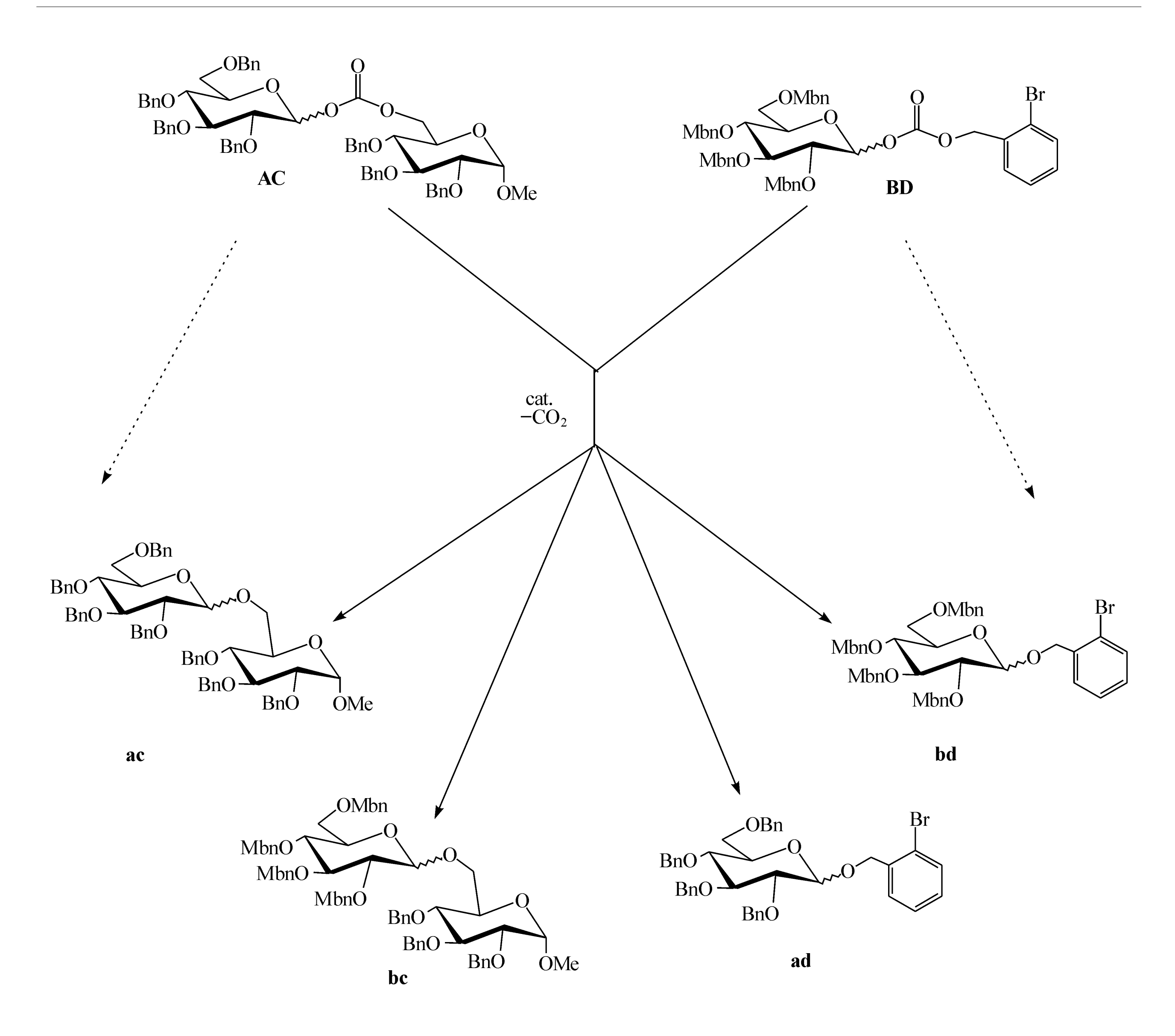


图 5.15 脱 CO_2 的分子内糖基化机制

5.5.1.2 特殊的糖基酯

采用苯甲酰基保护的葡萄糖基苯基己炔酸酯为供体，将其变为羰基钴络合物，使受体部分释出，并进攻异头碳，生成 β-连接的二糖 **5.67**，立体选择性非常高(α/β=1∶99)[56]。类似地，甘露糖供体生成相应的 α-双糖 **5.68**(见图 5.16)，由于苯甲酰基的邻基参与效应，得到双糖的糖苷键都是 1,2-反式的。

5.5.1.3 硫代苷方式

硫代苷方式是用硫代苷为活性中间体[57]，糖苷键的形成是经分子内(1,3-)、(1,4-)、(1,5-)或(1,9-)键迁移过程。常用亲硫试剂，如二甲基(硫甲基)硫三氟甲磺酸酯(DMTST)、甲基三氟甲磺酸酯(MeOTf)或三氟甲磺酸银(AgOTf)为催化剂，反应产率较高，但是立体选择性较差，见图 5.17。

由以上的简述可见，由糖酯及硫苷的中间物进行分子内糖基化，仅仅使人对反应

BzO, BzO, BzO, OBz, O, O, O, Ph, O, BnO, BnO, BnO, O, OMe

α/β=45:55

1) $Co_2(CO)_8$, Et_2O
2) TMSOTf, CH_2Cl_2

OBz, BzO, BzO, BzO, O, O, BnO, BnO, BnO, O, OMe

86%(α/β=1 : 99)

5.67

BzO, OBz, BzO, BzO, O, O, O, Ph, O, BnO, BnO, BnO, O, OMe

α/β=29 : 71

1) $Co_2(CO)_8$, Et_2O
2) TMSOTf, CH_2Cl_2

BzO, OBz, BzO, BzO, O, O, BnO, BnO, BnO, O, OMe

65%(α/β=99 : 1)

5.68

图 5.16　采用葡萄糖基苯基己炔酸酯为供体的分子内糖基化

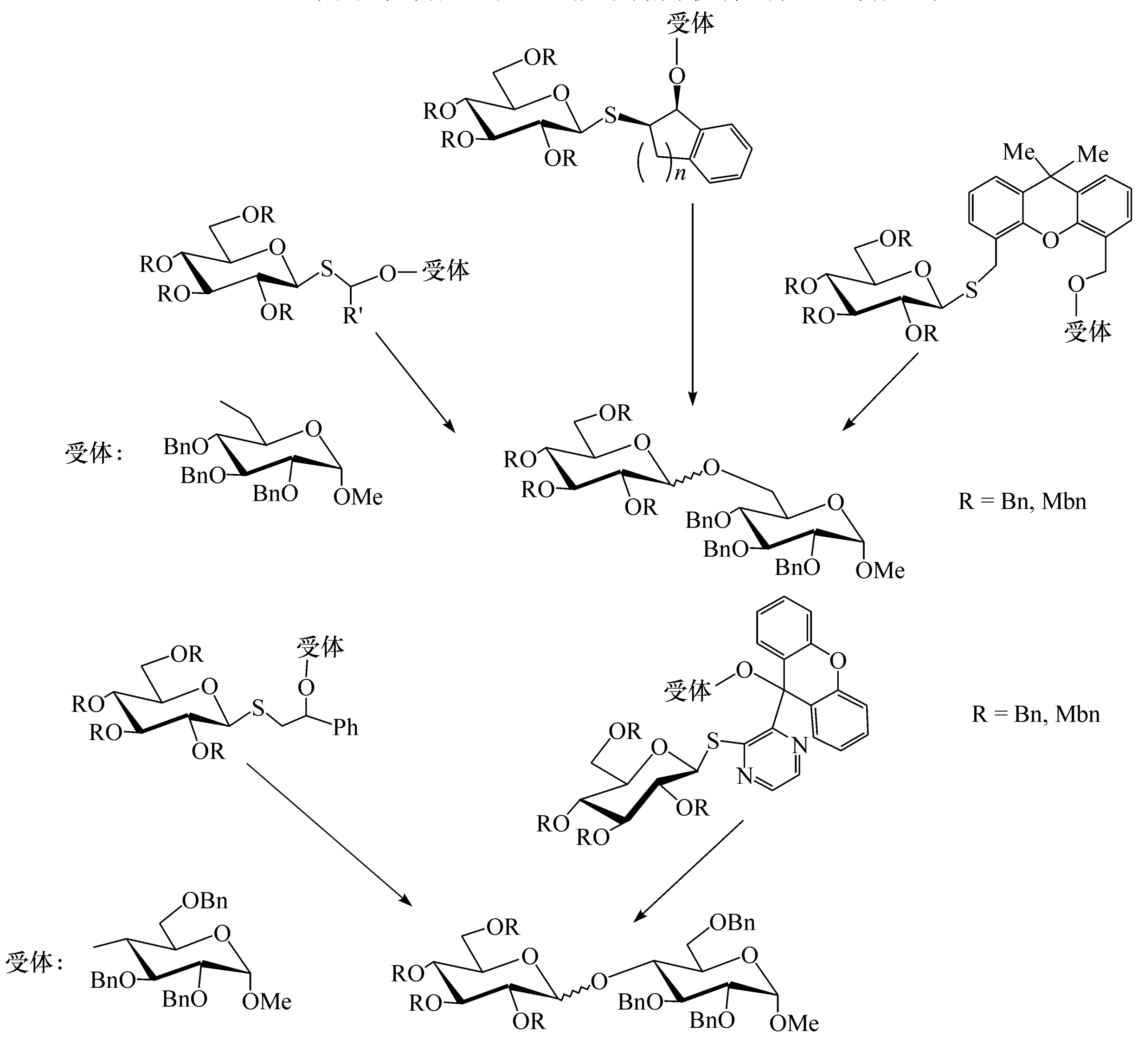


图 5.17　采用硫代苷为活性中间体的分子内糖基化

机制的研究感兴趣,而这些中间物的制备都较繁琐,因此在寡糖合成中鲜有应用。

5.5.2　双功能基连接方式

双功能基连接方式的分子内糖苷化(分子内糖苷配体转移),最初用于 β-甘露糖苷的合成,后来应用于各种糖苷化反应。对 β-甘露糖苷的合成,5.9 节中还要专门论述,此处不再谈这一问题。只谈 β-甘露糖苷合成以外的双功能基连接方式的分子内糖苷化。

5.5.2.1　异丙叉基缩酮栓和丙叉基缩醛栓法

异丙叉基缩酮作为双功能基,能将供体与受体拴在一起。最近报道了改进的方法,用碘引发来代替酸催化制备糖基缩酮或缩醛[58]。例如,以 2-*O*-异丙烯基或丙烯基的葡萄糖硫代苷 **5.69** 为供体,用 6-OH 的半乳糖为受体。用一锅法成栓和糖苷化,成功合成了 α-连接的葡萄糖寡糖 **5.71**,如图 5.18 所示。

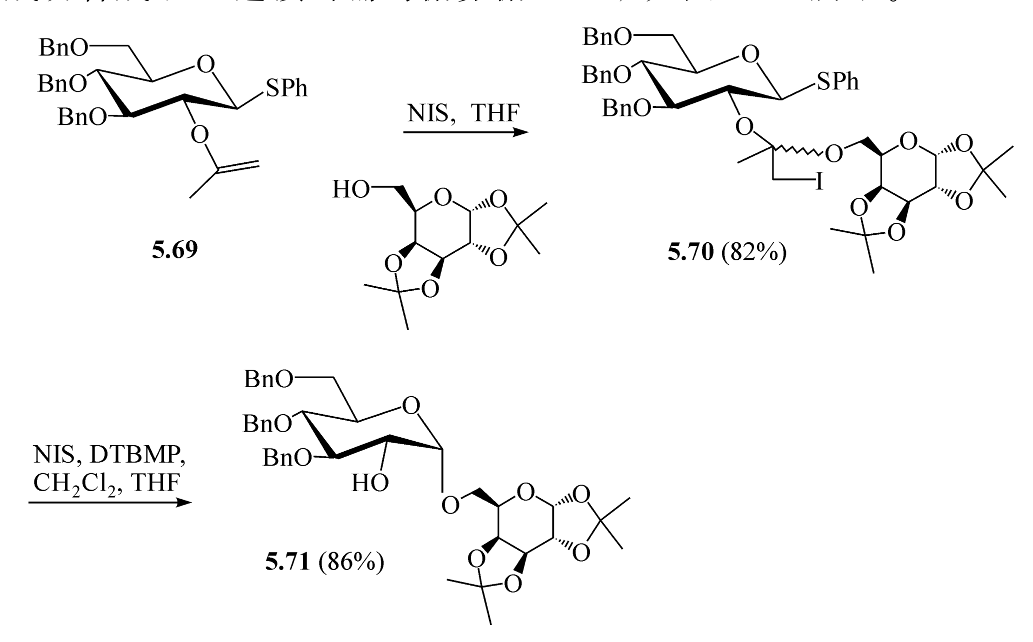


图 5.18　异丙叉基缩酮作为双功能基的分子内反应

与此类似,丙叉基缩醛栓法也是合成 1,2-顺式糖苷键的方法之一。例如,将 2-*O*-烯丙基保护的氟代葡萄糖进行烯丙基异构化,再与受体反应成栓得到 **5.72**,然后经分子内糖苷化反应,得到立体选择性较好的 α-葡萄糖苷产物 **5.73**[59](见图 5.19)。

5.5.2.2　对甲氧基苄叉基缩醛栓法

用甲氧基苄叉基作为受体和供体连接的双功能基,以氟代糖为供体,不仅可避免异丙叉基缩酮形成难的不利因素,还具有另一优点,即糖基缩醛的形成不是酸催化的加成反应,而是经氧化反应生成的甲氧基苄基碳正离子的加成反应。生成的糖基缩醛不需分离纯化,可直接在 $AgClO_4/SnCl_2$ 催化下进行糖苷化。

对甲氧基苄叉基缩醛栓法能成功用于 β-连接的果糖苷合成[60,61]，果糖与甘露糖一样易形成 1,2-反式的糖苷键，因此，β-连接的果糖苷必须采用特殊的方法。例如，用果糖硫代苷为供体，和受体甘露糖或叠氮甘露糖在 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌（DDQ）中进行偶联后，再在二甲基（硫甲基）硫三氟甲磺酸酯或甲基三氟

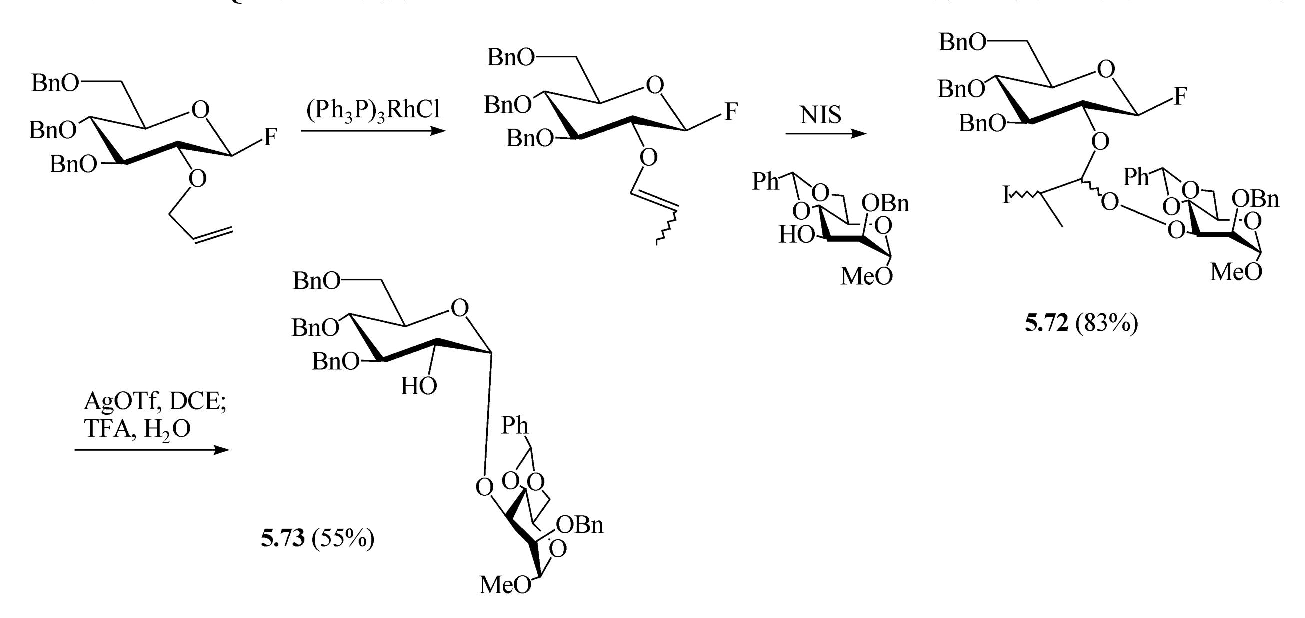


图 5.19 丙叉基缩醛栓法的分子内反应

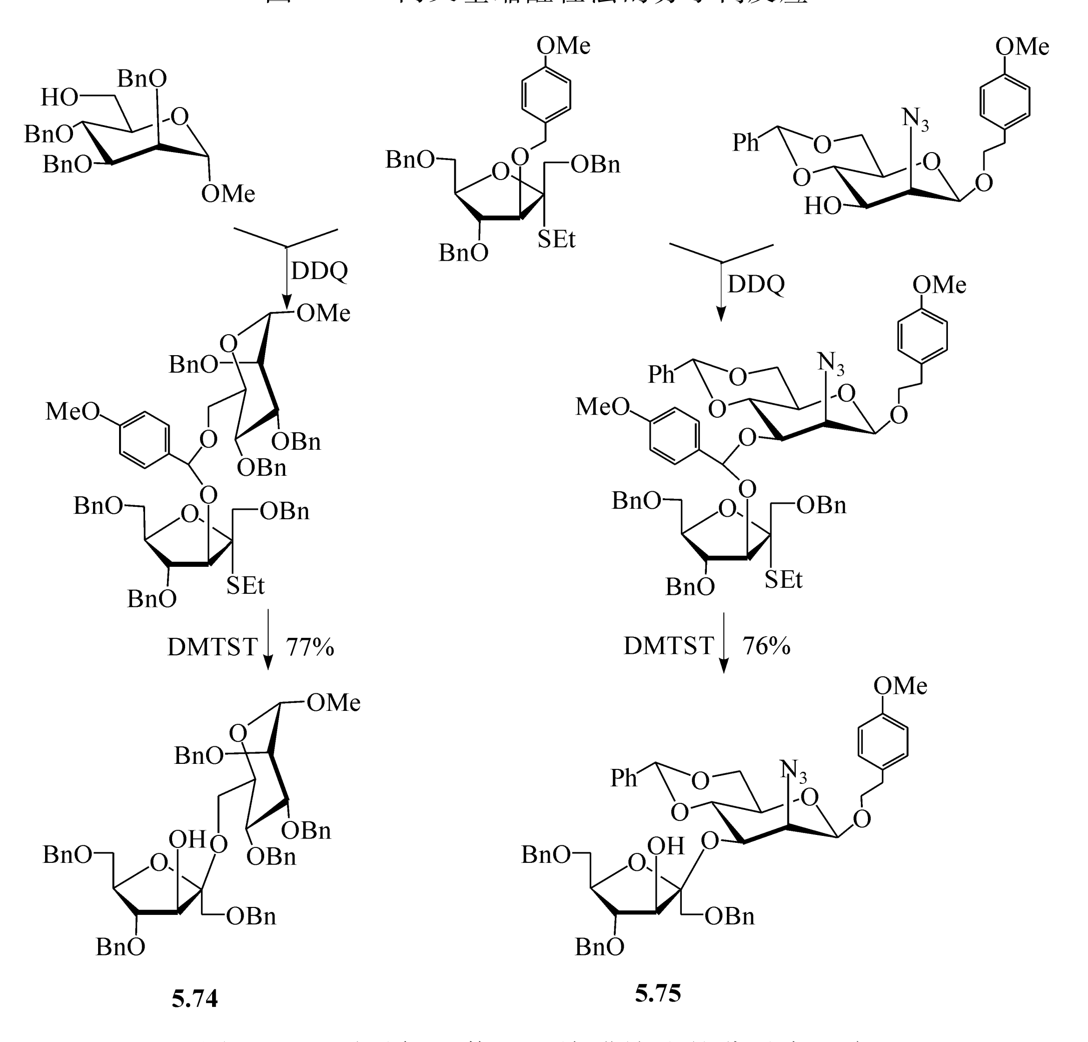


图 5.20 对甲氧基苄叉基缩醛栓法的分子内反应

甲磺酸酯催化下进行糖苷化,立体专一性地生成 β-连接的果糖苷 **5.74** 和 **5.75**(总产率分别为:前者 77%,后者 76%),没有 α-连接产物,并且与起始的果糖硫代苷的构型无关(见图 5.20)。

结核病分枝菌外层寡糖和糖脂参与宿主-病原体感染过程,寡糖的核心部分是海藻糖。C. R. Bertozzi 等用分子内的糖苷化方法合成海藻糖,构建 1,1-α,α-糖苷键[62]。首先用 3,4-二甲氧基苯甲醇与供体和受体经数步反应合成糖基 3,4-二甲氧基苄基栓前体,在甲基三氟甲磺酸酯和二叔丁基甲基吡啶催化下,进行分子内糖苷化反应(68%),然后经去保护反应(95%),生成海藻糖(**5.76**)。同时,也用类似的方法合成了不对称的二糖,1,1-α,α-葡萄糖-木糖(**5.77**),如图 5.21 所示。

图 5.21　1,1-α,α-连接的海藻糖和葡萄糖-木糖的合成

5.5.2.3　硅栓法

硅栓法也用于合成 α-连接的葡萄糖苷[63,64]。例如,将供体 3,4,6-*O*-乙酰基葡萄糖硫代苷与 1-OH 的果糖和 3-OH 的葡萄糖为受体形成相应的硅栓,在激活剂丁二酰亚胺基碘/三氟甲磺酸作用下进行分子内糖苷化反应,立体专一地生成相应的 α-连接的葡萄糖寡糖 **5.78** 和 **5.79**,产率较高。按类似的方法制备的硅栓,分子内糖苷化也生成相应的 α-连接的葡萄糖苷(见图 5.22)。若以半乳糖为供体,则表现出较好的立体选择性,但产率极差[65]。

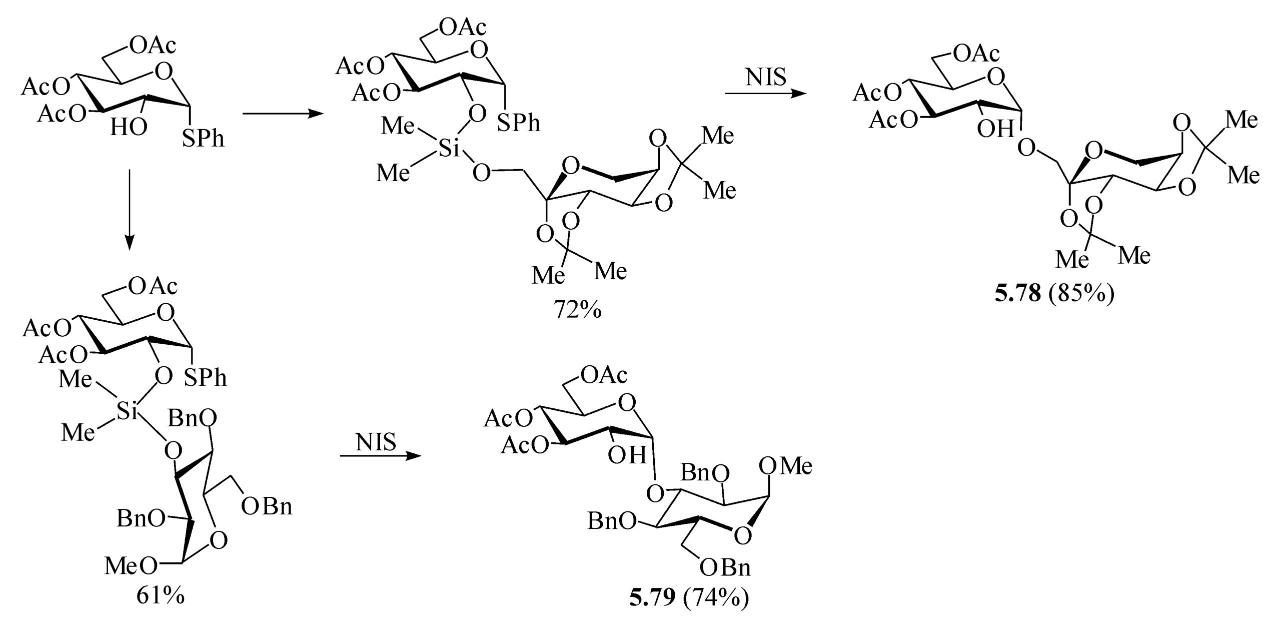


图 5.22　硅栓法合成双糖

Kojitriose 的合成是利用硅栓法最成功的例子[66]。葡萄糖"二糖"硅栓 **5.80** 在丁二酰亚胺基碘作用下,经分子内糖苷化生成 2-OH 的双糖 **5.81**,再与供体 2-*O*-

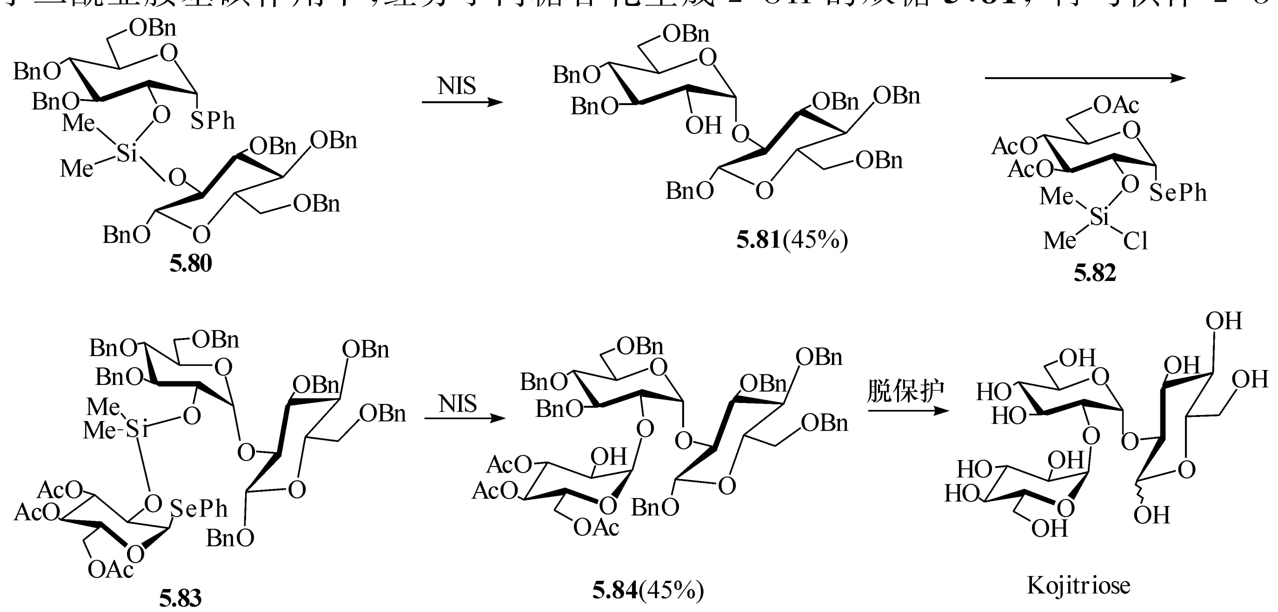


图 5.23　硅栓法合成 α-(1-2)-连接的葡萄三糖

一氯二甲基硅基-3,4,6-三-*O*-乙酰基葡萄糖苯硒苷 **5.82** 偶联得“三糖”硅栓 **5.83**,进而经分子内糖苷化得到 **5.84**,再去保护得目标三糖 Kojitriose,如图 5.23 所示,该法不适用于果糖的合成。

许多具有明显生物活性的天然产物(如黄酮糖苷,gilvocarcin family,多色霉素)成分中存在芳基糖苷,如果按常规方法合成,得到的主要是 1,2-反式的糖苷键,很难得到 1,2-顺式的糖苷键。Martin 采用 2-*O*-芳基二烷基硅基糖栓为前体,经分子内糖苷化专一地生成 1,2-顺式的即 α-连接的糖苷键[67],如图 5.24 所示。

图 5.24　硅栓法合成葡萄糖的 α-芳基苷

5.5.3　连接臂连接非反应中心的分子内糖基化

供体和受体的非反应中心跟酶的活性中心位点连接,在酶促作用下发生糖基转移,区域和立体选择性地形成糖苷键,也可视为分子内的糖基化[68],如图 5.25 所示,其中曲线代表酶的大分子,A 和 B 为活性部位,但这不是本书要讨论的主要内容。

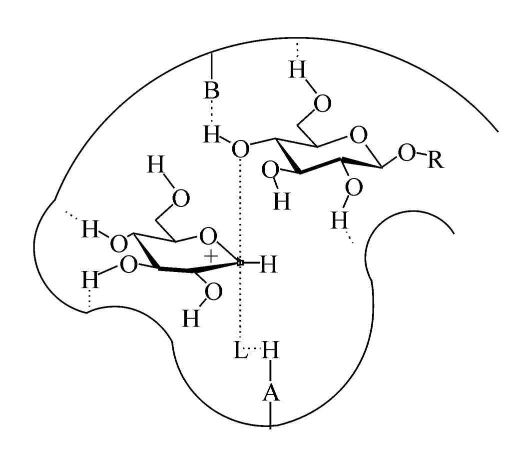


图 5.25　酶的活性部位催化糖基化示意图

5.5.3.1 琥珀酰基连接臂和丙二酰基连接臂

用琥珀酰基能将供体与受体连在一起。初看上去,在琥珀酰基连接方式下的供体-受体对的构象塑性大,因此,在理论上通过分子内的糖苷化很难得到单一构型的糖苷键。但实际上,用琥珀酰基或丙二酰基连接的供体-受体对在分子内糖苷化时呈现令人吃惊的结果,表现较好的产率和较高的立体选择性[69]。

例如,2-*O*-未保护的鼠李糖硫代苷 **5.85** 和与琥珀酸酐反应后,与半乳糖受体 **5.86** 缩合得(2′-3)-糖基琥珀酰栓 **5.87**。再在丁二酰亚胺基碘作用下进行分子内糖苷化反应,生成立体专一的 α-鼠李糖苷(74%)**5.88**。在过量的丁二酰亚胺基碘和催化剂量的三甲基硅三氟甲磺酸酯催化下呈现更高的产率(81%)。可能是由于 2′-*O*-琥珀酰基的邻基参与效应使形成的糖苷键具有立体专一性,如图 5.26 所示。

图 5.26 用琥珀酰基做连接臂的糖基化

上面所描述的方法并未体现出用琥珀酰基做连接臂的优越性,因为不用连接臂,鼠李糖作为糖基供体的糖基化就是主要得到 α-糖苷键。

下面的例子是用这个方法合成 β-(1→4)连接的鼠李双糖 β-L-Rhap-(1→4)-Glcp,就真正体现出了方法的优越性[70]。当琥珀酰基连接 2′与 3 时,生成的双糖 **5.91** 主要是 β-连接(β∶α =85∶15),这个方法可以用来合成 *streptococcus pneumoniae* type 27[71]胞壁多糖中关键二糖片断 β-L-Rhap (1→4)-Glcp,尽管在 **5.90** 中存在着有利于得到 α-键的 2′-*O*-琥珀酰基的邻基参与效应。

如果选用丙二酰基或邻苯二甲酰基为连接臂,则立体选择性显著降低(α/β =1∶1)。改变糖基琥珀酰栓的连接位置,如变为(3′-3)-糖基琥珀酰栓 **5.92**,分子内糖苷化则立体专一的生成二糖 α-L-Rhap-(1→4)-Glcp **5.93** (48%),如图 5.27 所示。这说明连接臂的长短及刚性对糖基供体和受体之间相对位置的影响甚大,有的相对位置非常有利于生成 β-连接,而有的相对位置非常有利于生成 α-

连接。当然,糖基受体不同则影响也很大,比较两个糖基栓 **5.90** 与 **5.87** 可以看出,它们之间的不同仅在于受体 C-4 的构型,前者为平伏键(*R*-构型),后者为直立键(*L*-构型),同样是 2′-3 连接的栓,在进行分子内反应时,由前者就主要得到 β-连接,而后者却主要得到 α-连接。

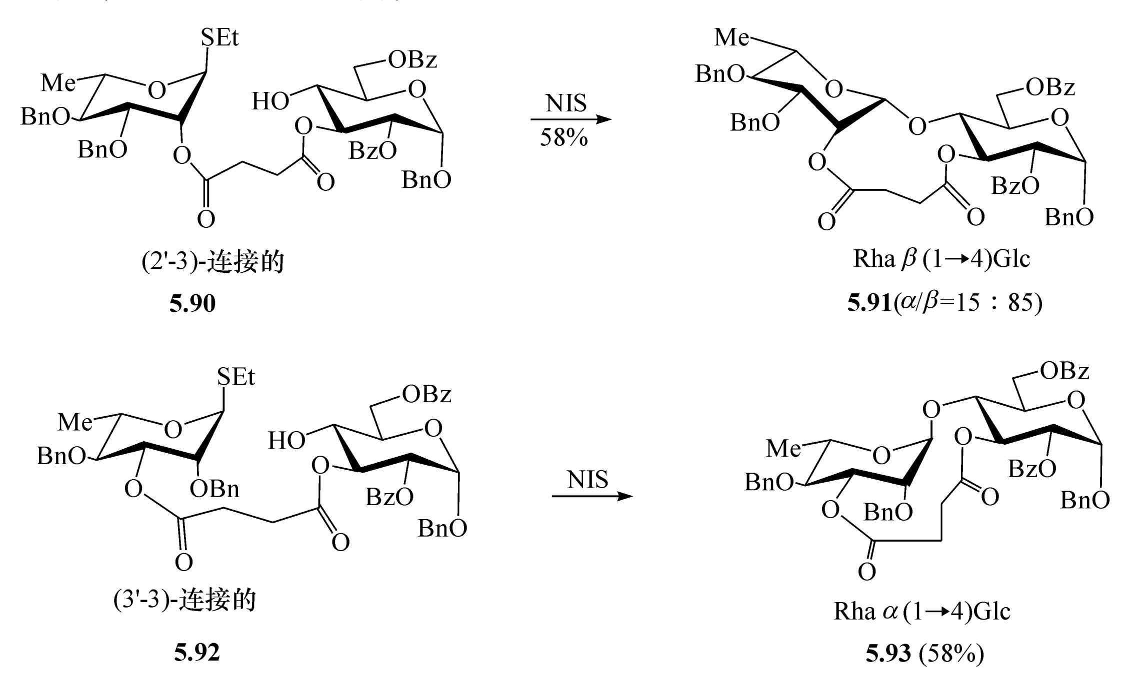


图 5.27　用琥珀酰基做连接臂的糖基化

在丁二酰亚胺基碘/三甲基硅三氟甲磺酸酯作用下,进行分子内糖苷化,能合成 α-D-葡萄糖苷和 α-D-半乳糖的 1,2-顺式糖苷[72,73]。由(2′-3)-葡萄糖基琥珀酰栓 **5.94** 得立体专一的二糖 α-Glcp-(1→4)-Glcp **5.95** (80%)。由邻苯二甲酰胺基葡萄糖为受体的(2′-3)-葡萄糖基琥珀酰栓,能得立体专一的二糖 α-Glcp-(1→4)-GlcpNPhth (75%)。以半乳糖为供体,葡萄糖为受体的(2′-3)糖基琥珀酰栓 **5.96**,则得立体专一的二糖 α-Galp-(1→4)-Glcp **5.97**,但收率较低(51%),然而由(6′-3)糖基琥珀酰栓 **5.98**,得到立体专一的二糖 α-Galp-(1→4)-Glcp **5.99**,产率可达(69%),如图 5.28 所示。这些结果表明,对于分子内糖苷化而言,邻基参与效应和溶剂效应对糖苷键形成的立体选择性的影响都处于次要的地位,新形成的糖苷键的立体构型主要决定于供体和受体的构型、供体和受体的连接位置以及连接臂的长度,有时催化剂和促进剂也有一定程度的影响。

上面提到的几个例子是糖基琥珀酰基栓和糖基丙二酰基栓法最重要、最成功的应用。它们与经典的分子内糖苷化方法相比,糖苷键形成的立体选择性受促进剂种类、溶剂效应、邻基参与效应的影响较少,但是取决于糖基栓连接位置、连接臂的长度和糖基栓中受体及供体的构型。因为这类分子内糖苷化可认为是双不对称诱导效应作用下的反应,所以研究了 D-或者 L-构型葡萄糖受体的影响[74],然而其立体选择性结果仍然难以预言。

图 5.28 用琥珀酰基作连接臂的糖基化

5.5.3.2 邻苯二甲酰基连接臂和间苯二甲酰基连接臂

以邻苯二甲酰基为连接臂，对连接臂连接非反应中心的分子内糖苷化的区域选择性进行了相关的研究[75,76]。将 6-OH 的葡萄糖硫代苷供体与邻苯二甲酸酐反应，再将所得到的产物转化为相应的酰氯。随后在二丁基氧化锡存在下与受体进行区域选择性的缩合反应，得(6′-2)-糖基邻苯二甲酰基栓 **5.100**。糖基栓经丁二酰亚胺基/三氟甲磺酸促进的分子内糖苷化反应，立体和区域选择性地生成二糖 **5.101** β-Glcp-(1→3)-Glcp。当供体(R = Ac)存在邻基参与时，只有 β-糖苷形成。在没有邻基参与下(R = Me, Bn)，立体选择性仍然很好(α/β＜15∶85)。但是，只有在低温下(－78℃)才发现较好的区域选择性。然而当供体是甘露糖时呈现很好的立体选择性和区域选择性，(6′-2)-糖基邻苯二甲酰基栓 **5.102** 经分子内糖苷化生成单一构型的二糖 **5.103** α-Manp-(1→3)-Glcp，(6′-6)-糖基邻苯二甲酰基栓 **5.104** 生成 α(1→4)连接的二糖 **5.105**(见图 5.29)。

还能用糖基邻苯二甲酰基栓，进行远程分子内糖苷化，来合成支链三糖[77]。例如，用邻苯二甲酰基连接臂将氟代葡萄糖供体与含 2,3,4-三-OH 的葡萄糖甲基苷的双糖的 6′-O 位相连成(6′-2)-糖基栓，随后在促进剂二环戊二烯铪二氯代物/高氯酸银($Cp_2HfCl_2/AgClO_4$)作用下，发生分子内糖苷化反应，高立体和区域选择性地生成 β-(1→4)-连接的三糖，如图 5.30 所示，但此反应产率太低(37%)。

虽然由葡萄糖和甘露糖的供体做成的糖基邻苯二甲酰基栓得到了较好的结

(6'-2)-连接的　R = Ac, Me, Bn
5.100
NIS
5.101(70%～80%)

(6'-2)-连接的
5.102
NIS
5.103(76%)

(6'-6)-连接的
5.104
NIS
5.105(72%)

图 5.29　以邻苯二甲酰基为连接臂的分子内糖基化

果,但是以半乳糖为供体的糖基邻苯二甲酰基栓分子内糖苷化立体选择性却极差。后来的研究表明,改用间苯二甲酰基为连接臂后,以半乳糖为供体的栓的立体选择性大为改观[78]。例如,(6′-2)-糖基间苯二甲酰基栓 **5.106** 进行分子内糖苷化,能立体和区域选择性地生成二糖 α-Galp-(1→3)-Glcp **5.107**,由(6′-6)-糖基栓

5.108，则得到立体专一的产物二糖 α-Galp-(1→4)-Glcp **5.109**，如图 5.31 所示，遗憾的是，这些反应产率都不高。

图 5.30 以邻苯二甲酰基为连接臂的远程分子内糖基化

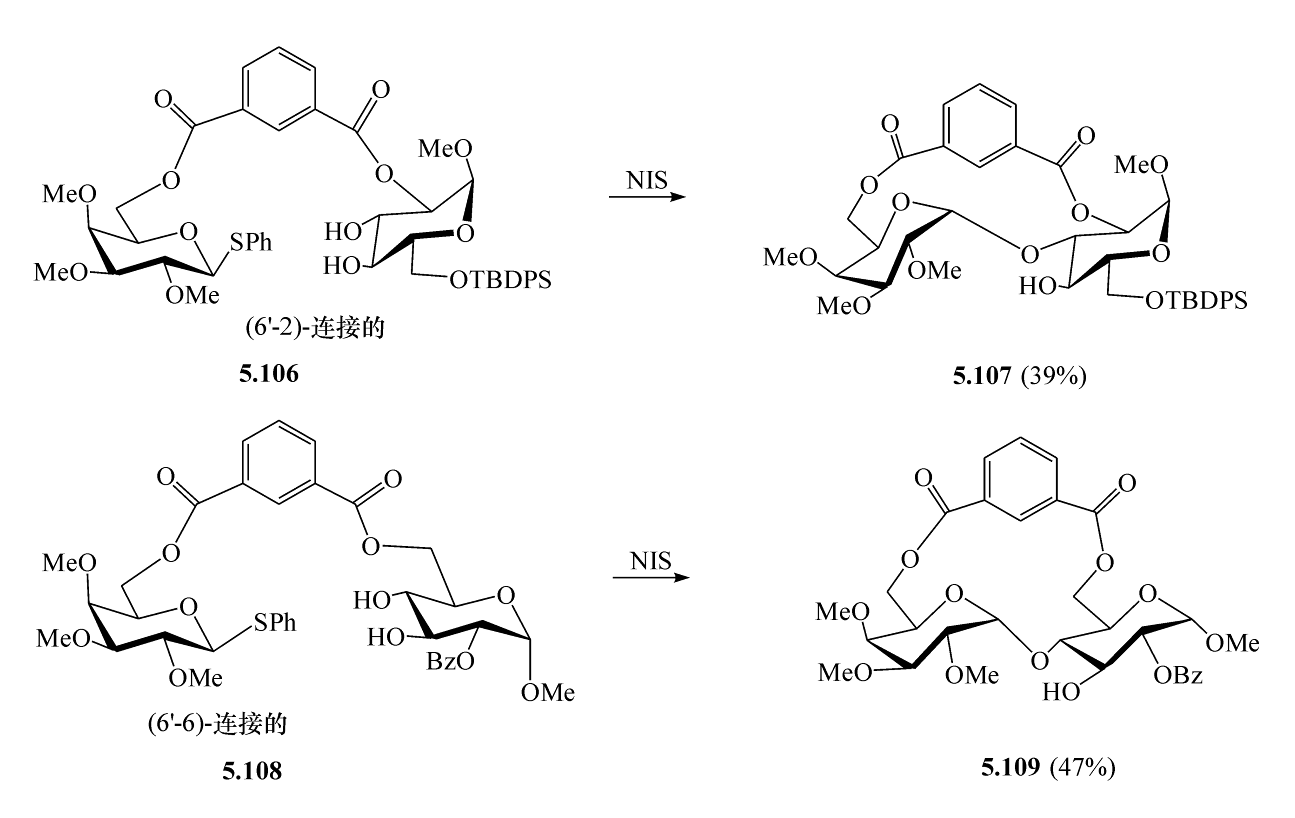


图 5.31 以间苯二甲酰基为连接臂的分子内糖基化

5.5.3.3 刚性连接臂

为使供体与受体反应中心更接近，提出了刚性连接臂设计概念。刚性连接臂严格限制了供体和受体的空间排列位置，这有利于分子内糖苷化的立体选择性的提高。这一设计的典型例子是间二亚甲苯基连接臂的应用[68]。它以醚键方式将供体与受体连接，排除了潜在邻基参与的影响。因此，这类糖基栓分子内糖苷化的立体选择性就取决于由连接臂所栓住的供体和受体的相对方向，尤其是连接臂与供体离去基的相对位置(是处于供体的离去基的 α-侧或 β-侧)、受体在大环中的相

对构型(D,L-苏式或 D,L-赤式)以及环的大小。

糖基二亚甲苯基[68]的合成不算困难,使供体及受体依次跟 α,α′-二溴-*m*-二亚甲基苯发生亲核取代反应,就能得到。例如,将硫代苷供体 **5.110** 和受体 **5.111** 按此方法生成糖基栓 **5.112**后,再在催化剂的促进下,经分子内糖苷化反应,能立体专一的生成二糖 β-Glcp-(1→4)-Glcp **5.113** (84%),脱除连接臂后得到双糖 **5.114**,如图 5.32 所示。

图 5.32 以间苯二亚甲基为刚性连接臂的分子内糖基化

以葡萄糖硫代苷为供体,半乳糖为受体,也可经类似的分子内糖苷化制备二糖[51]。在催化剂的促进下,(6′-4)-糖基二亚甲苯基栓 **5.115** 立体专一地生成二糖 β-Glcp-(1→3)-Galp (84%)。然而合成二糖 α-Glcp-(1→4)-Galp (87%),则需用二苯基取代的二亚甲基苯连接臂的(6′-3)-糖基栓 **5.116**,如图 5.33 所示,因为用未取代的二亚甲基苯为连接臂,分子内糖苷化的立体选择性较差(α/β=3∶1)。

上述结果说明,以间苯二亚甲基及衍生物为刚性连接臂的分子内糖苷化,其立体选择性由环的大小、供体的构型和受体两个手性中心在大环中的构型控制。

刚性连接臂设计理念能应用于麦芽三糖[α-Glcp-(1→4)-α-Glcp-(1→4)-Glcp]的合成[79]。首先选用合适保护基保护的(3′-6)-糖基栓 **5.117**,经分子内糖苷化立

体选择性地生成双糖 α-Glcp-(1→4)-Glcp (84%, α∶β=85∶15)。将所得产物经两步反应后得到受体 **5.118**, 再与单糖供体反应,变为(3′-6)-糖基栓 **5.119** (“三糖”的栓),随后按类似的方法进行分子内糖苷化反应,再脱除连接臂,就得立体专一的目标三糖 **5.120** (75%),如图 5.34 所示。看起来反应很华丽,不过加连接臂的反

图 5.33 以间苯二亚甲基及衍生物为刚性连接臂的分子内糖基化

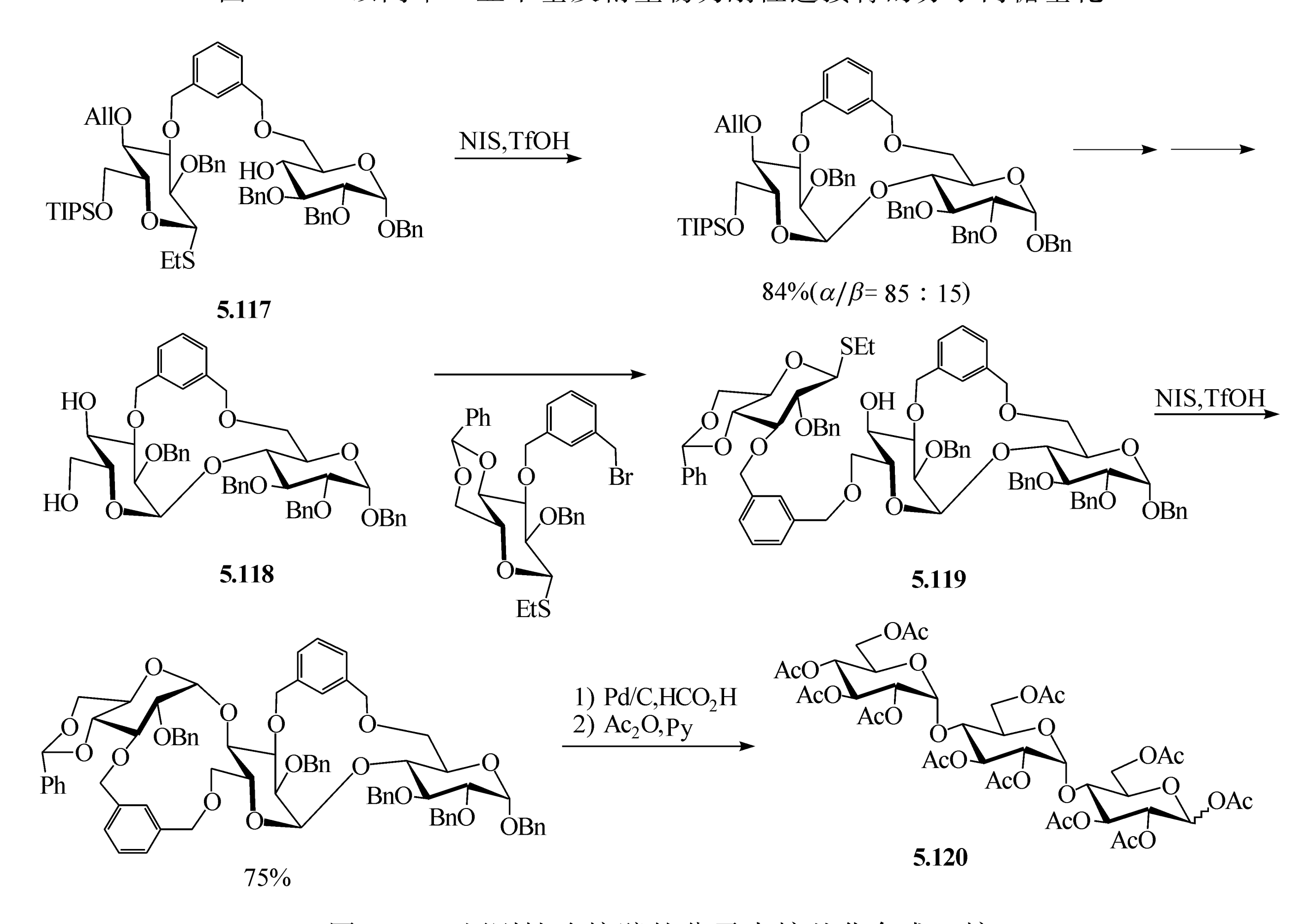


图 5.34 用刚性连接臂的分子内糖基化合成三糖

应仍然是过于复杂了。

刚性连接臂也能应用于双糖供体和双糖受体[79]。例如，供体为麦芽糖，受体为乳糖的糖基栓在促进剂作用下，经分子内糖苷化生成 β-连接的四糖 α-Glcp-(1→4)-Glcp-β-(1→3)-β-Galp-(1→4)-Glcp，产率为 78%，如图 5.35 所示。

图 5.35　用刚性连接臂的分子内糖基化合成四糖

(6′-6)-连接的果糖邻二亚甲基苯栓前体，经分子内糖苷化，得到以 C-2 为对称点的果二糖，含有 1,6,9,13-四氧二螺[4.2.4.2]十四烷骨架[80]，如图 5.36 所示。糖苷化的立体选择性由生成产物中刚性四环的束缚作用(导向作用)控制。

图 5.36　用刚性连接臂的分子内糖基化合成果二糖

5.5.3.4　不对称连接臂

前面已提到以琥珀酰基、丙二酰基、邻苯二甲酰基、间苯二甲酰基、间二亚甲基苯和邻二亚甲苯作为连接臂，在糖苷键形成时立体选择性控制中的应用。这些连接臂均是对称性的双功能连接臂，只能被同时释放下来，因而不能进一步的应用于再糖苷化。于是 Ziegler 提出了不对称连接臂设计理念，连接臂被区域选择性地释放后能得到新的受体[81]。这种方法所用的连接臂在两边是不同的，如用亚甲基苯

甲酸为连接臂，两边的脱除方法不一样，可以先脱除一方。例如，用邻溴亚甲基苯甲酸与2-位为羟基的糖基供体硫苷**5.121**反应，首先得到2-位羟基用醚键保护的中间物**5.122**，然后与3-位为羟基的糖基受体**5.123**缩合得到糖基栓**5.124**，在此栓中，连接臂与供体的连接是醚键，而与受体的连接是酯键，两种键的性质不同，能在不同的条件下选择性的断裂。在促进剂的作用下，糖基栓**5.124**发生分子内的糖基化，专一性地得到了α-连接的双糖**5.125**，再断掉分子内的酯键后，就能得到3-位为OH的α-(1→4)连接的双糖受体**5.126**。也可以使供体硫苷**5.121**先与邻溴亚甲基苯甲酰氯反应，首先得到酯键保护的中间体**5.127**，再与糖基受体**5.123**通过醚键缩合，得到糖基栓**5.128**，然后使其发生分子内的糖基化，也专一性地得到了α-(1→4)连接的双糖**5.129**，再断掉分子内的酯键后，就能得到2′-位为OH的α-(1→4)连接的双糖受体**5.130**，如图5.37所示。由于连接臂不对称，控制反

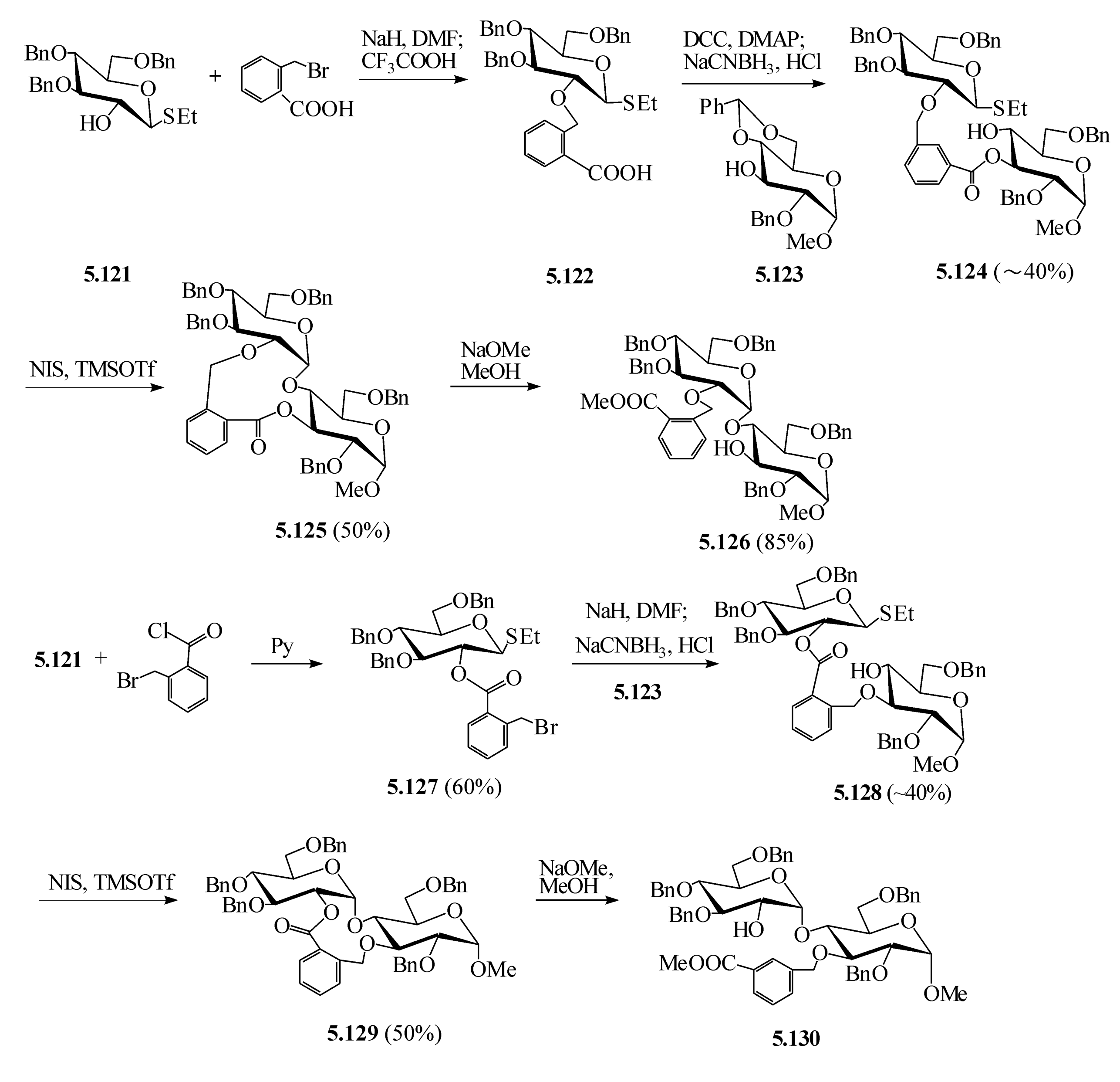


图5.37　用不对称连接臂的分子内糖基化

应的顺序,就能得到不同的双糖受体,这是用不对称连接臂的优点。上面所述反应的设计很精巧,但做起来绝没有纸上画的那么容易,对初学者来说就更困难。

当受体为邻苯二甲酰胺基葡萄糖时,如果连接臂与受体以酯键相连,分子内糖苷化立体选择性为:α/β=87∶13,而连接臂与供体以酯键相连时,分子内糖苷化立体专一地生成 α-糖苷键,如图 5.38 所示。

图 5.38 用不对称连接臂及邻苯二甲酰胺基葡萄糖受体的分子内糖基化

5.5.3.5 烷基连接臂

烷基连接臂是以醚键方式,将供体与受体通过烷基连接在一块。在强碱作用下 6-OH 的半乳糖硫代苷与连接臂 TBDMSO(CH_2)$_3$OMs 反应,将所得产物 6-*O*-醚末端的叔丁基二甲基硅,经数步反应转化为离去基团甲磺酸酯后,再与受体 α-4,6-*O*-苄叉-乙酰胺基葡萄糖甲基苷反应,生成(6′-3)糖基栓[82]。在促进剂作用下发生分子内糖苷化反应,生成 β-Galp-(1→4)-GlcNHAc 的衍生物(84%,β/α=8∶1),如图 5.39 所示。

图 5.39 用烷基连接臂的分子内糖基化

5.5.4　环状糖苷键合成

1,2-、1,3-、1,4-和 1,6-缩水内醚糖的合成是经典的分子内糖苷化反应,我们在 2.1.2 节中已经有详述,此处不再重复。

分子内糖苷化是环糊精及其他环状寡糖合成的关键步骤。环状寡糖的前体是线形寡糖,在此前体分子中,既含有离去基团,又含有亲核基团,在适当的促进剂存在下,进行分子内的取代反应,得到环状糖基化产物。例如,α-(1→2)-连接的葡萄糖双糖的三氯乙酰亚胺酯 **5.131** 在三氟化硼乙醚催化下生成环状的双糖 **5.132**,产率为(76%)[83],在反应中,2-位的 *O*-苄基氧是亲核试剂,糖苷键形成时苄基也随之离去。用 X 射线衍射研究表明环状二糖吡喃环中 $^4C_1$ 发生细微的扭曲变形,而中间的 1,4-二氧六环呈船式构象,异头碳处于船头位置。以 2-OH 的 L-岩藻糖双糖 **5.133** 为原料,四丁基溴化铵/二溴化铜为促进剂,可合成类似的环状二糖 **5.134**,产率为(22%)[84],这一环状二糖的构型更为刚性,因为三个环中存在两个扭曲变形的船式构象。6-OH 的龙胆双糖溴代物 **5.135** 的分子内糖苷化主要生成低聚体,只有少量的环状二糖 **5.136** 生成[85],如图 5.40 所示。能量计算表明由于中心十元环的束缚作用,使得糖环均呈船式构象。

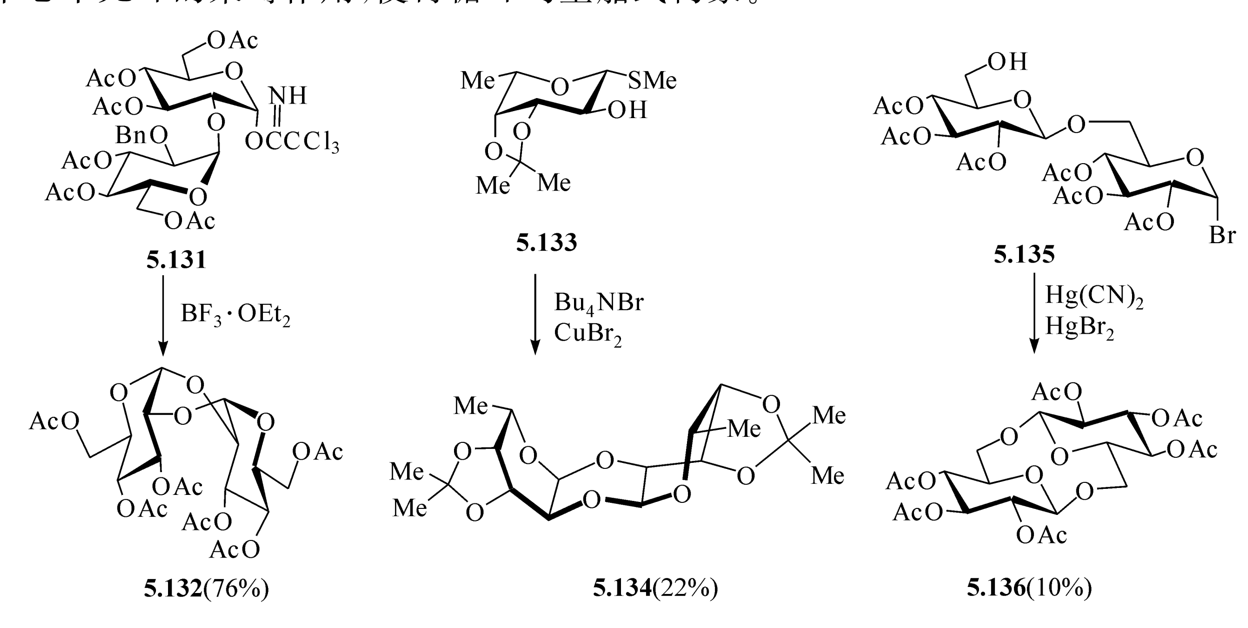


图 5.40　用分子内糖基化合成环状双糖

环状异麦芽四糖的合成[86]是用二糖的衍生物 **5.137** 为反应前体,其还原端含有乙酰基可作为供体,非还原端的 O-6 为三苯甲基可作为受体,在促进剂作用下,首先发生双分子的缩合反应生成含三苯甲基的线性四糖 **5.138**。随后发生分子内糖苷化反应,三苯甲基在反应过程中离去。立体选择性地形成环状异麦芽四糖 **5.139** (40%),如图 5.41 所示。反应中没有环状二糖、六糖及八糖生成。

AgClO$_4$,
SnCl$_4$

AgClO$_4$,
SnCl$_4$

5.137

5.138

5.139 (40%)

图 5.41　用分子内糖基化合成环状四糖

γ-环糊精(环状麦芽八糖)的全合成应用了堆积合成策略[87],以麦芽双糖的衍生物为起始原料,先由双糖供体和双糖受体合成四糖,然后经过转换,分别制备出四糖供体和四糖受体,再使它们缩合,就得到了线形的八糖。经过一些化学反

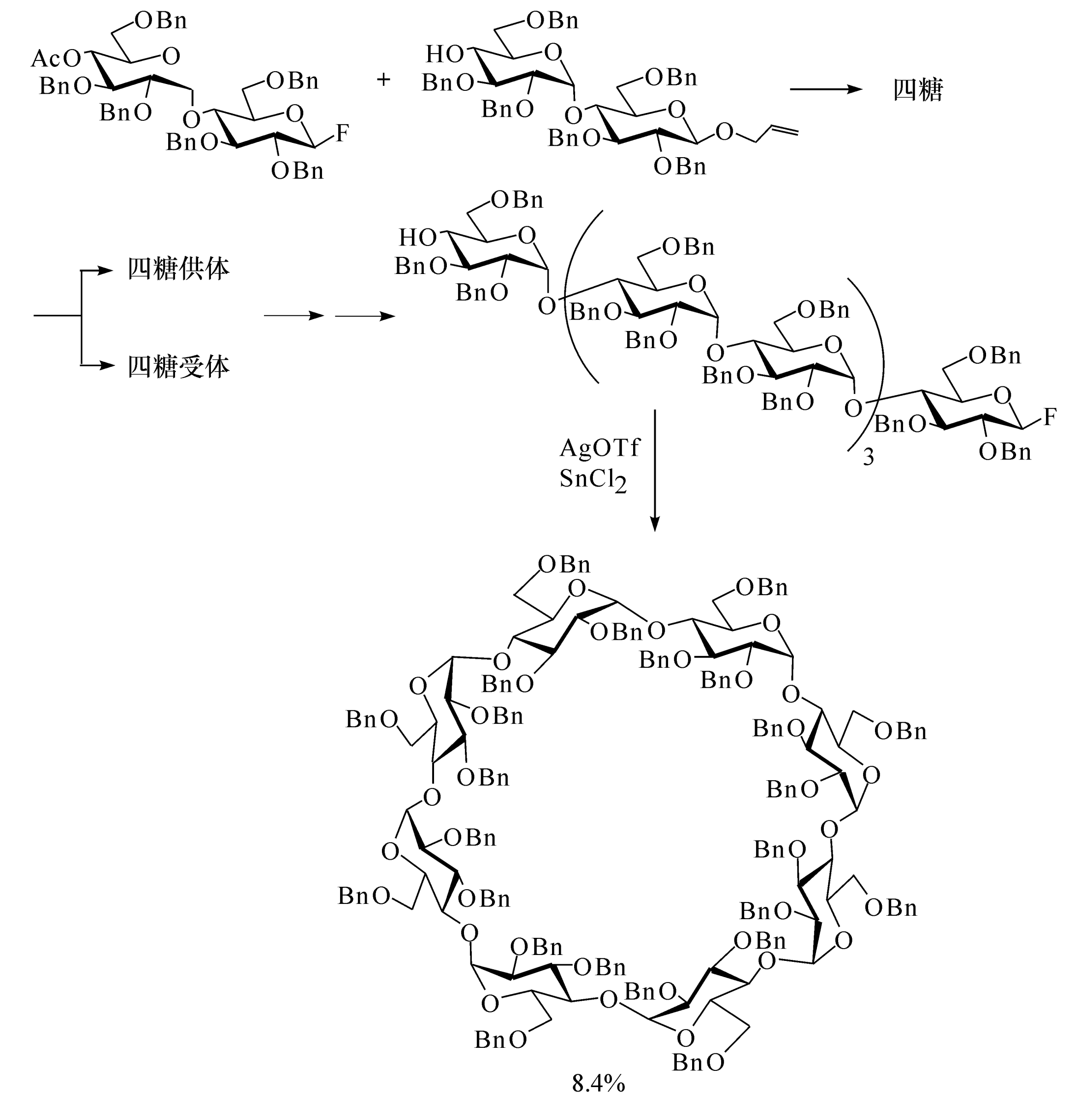


图 5.42　用分子内糖基化合成环状八糖

应,将八糖转化为既含有离去基团 F、又含有亲核基团 4'''''''-OH 的前体,然后在促进剂作用下,发生分子内糖苷化反应生成环状麦芽八糖(8.4%),如图 5.42 所示。用类似的方法,可合成 α-环糊精(环状麦芽六糖,21%)[88]。

以邻苯二甲酰基为连接臂,经一系列分子内糖苷化反应,先合成线性六糖和九糖,然后经分子内环化和去保护得环状葡萄六糖和九糖,在环化反应中,都立体专一地生成 α-糖苷键,如图 5.43 所示,六糖和九糖的产率分别为 66% 和 69%[89]。

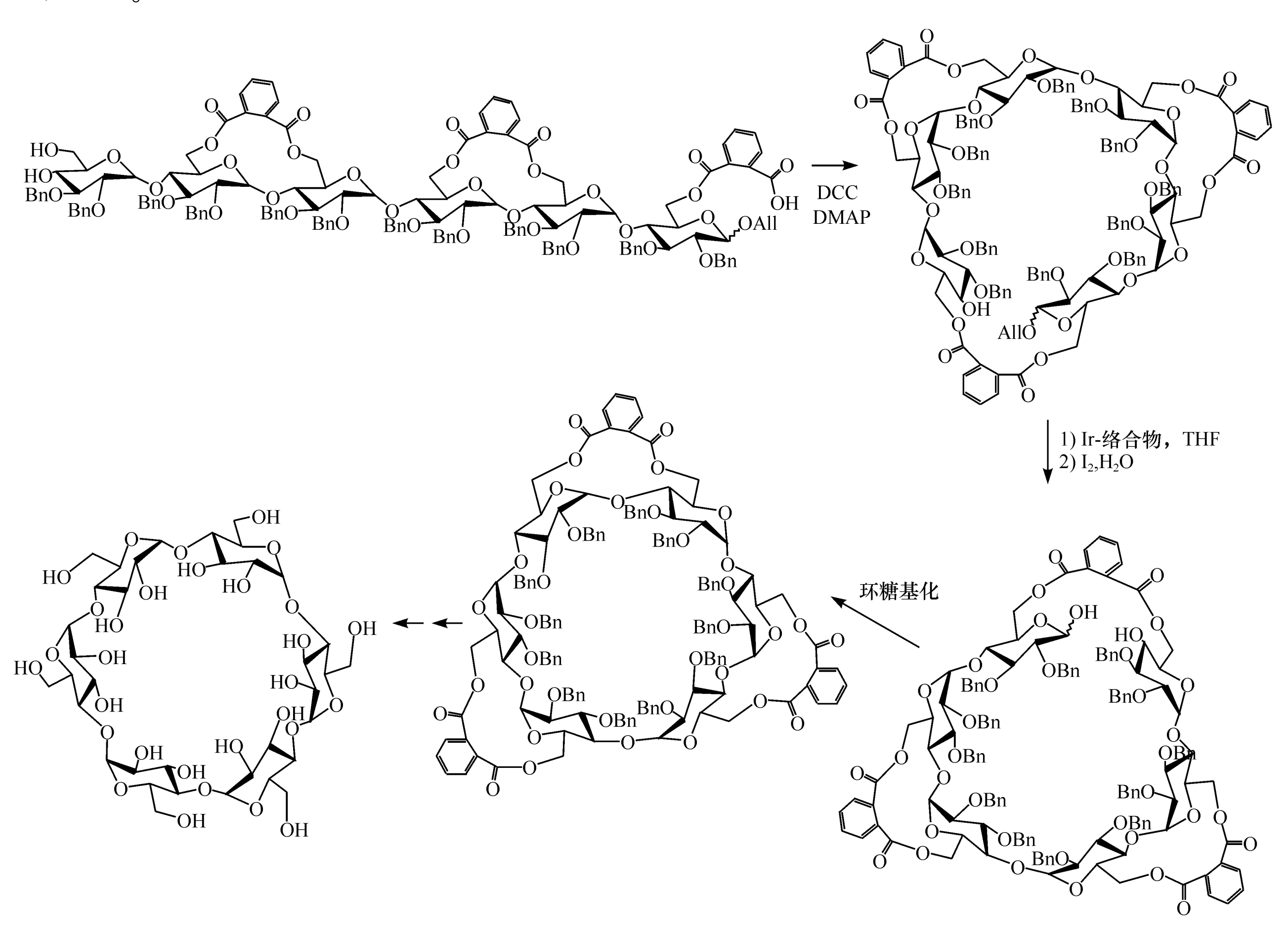


图 5.43 用连接臂的分子内糖基化合成环状六糖

类似地,可以制备 α-甘露环糊精[90]。以线性 α-(1→4)-连接的甘露六糖为前体,采用硫代苷为供体的方式,在促进剂作用下,经分子内糖苷化反应后,立体专一性地得到环状 α-(1→4)-甘露六糖(92%)。

为研究环的大小和环中直立键的数目在分子内糖苷化中的影响,合成了一些环状乳糖[91]。用氟代乳糖供体和乳糖受体来合成线性乳十糖,然后在促进剂作用下,经分子内糖苷化生成环状乳十糖,具有可接受的立体选择性(α/β=78:22)及较好的收率(65%),如图 5.44 所示。然而,按类似的方法来合成环状乳八糖和环状乳六糖[92],立体选择性及收率大为改观。前者为 85%,只有 α,后者为 74%,也只有 α。可见,线性寡糖的单糖数目>5 时,经分子内糖苷化反应成环时有较好

的产率。

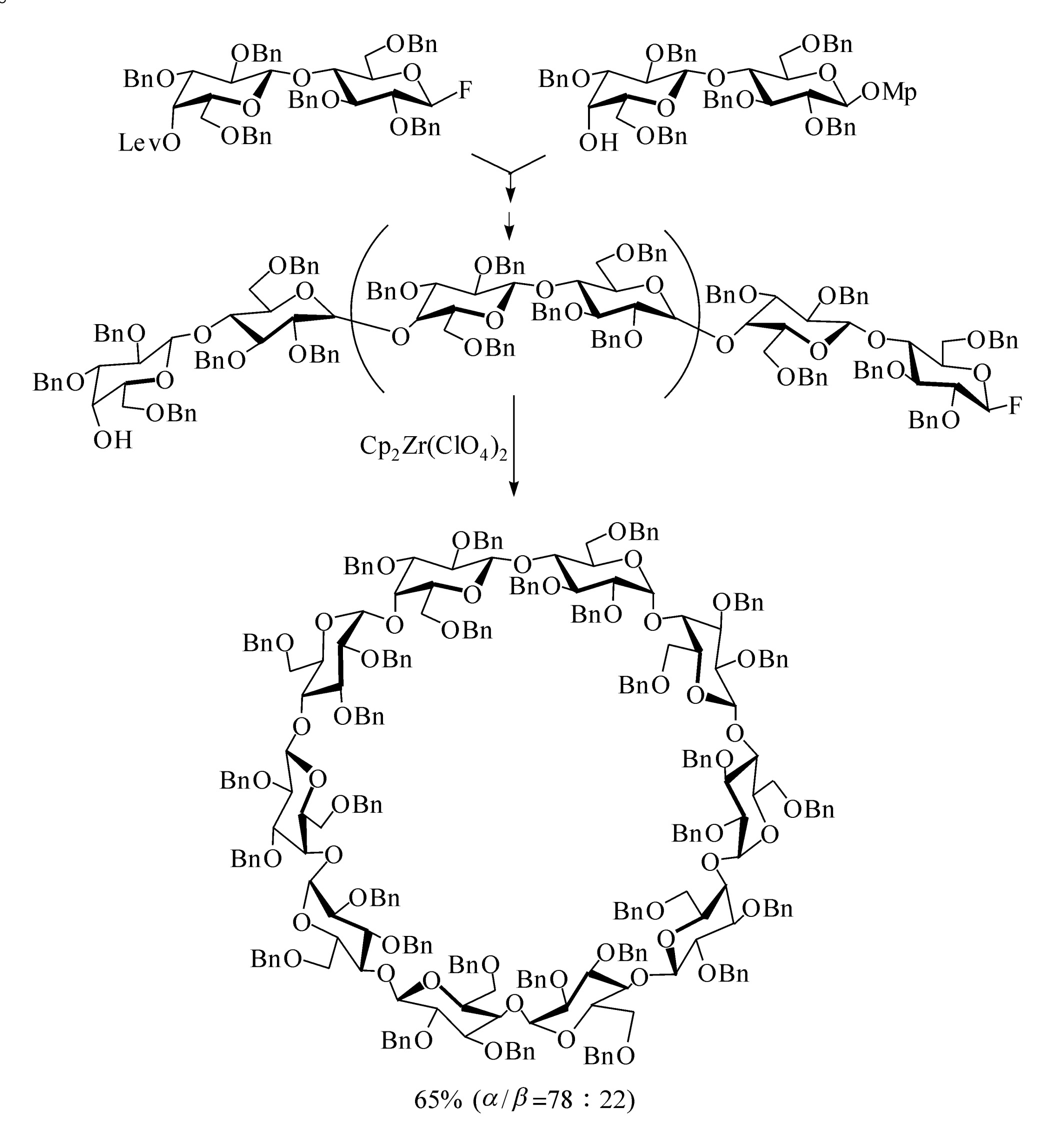


图 5.44　环状乳十糖的合成

含 4,6-*O*-乙叉基的葡萄糖供体或受体在糖苷化中存在立体导向作用,即有利于 β-糖苷键的生成。利用这一特点成功合成了全 β-(1→3)-环状葡聚六糖[93]。将供体 2-苯甲酰基-3-氯乙酰基-4,6-乙叉基溴代葡萄糖供体和受体 1,2-*O*-苄叉基-4,6-乙叉基葡萄糖偶联生成 β-连接的二糖。然后将产物二糖转变成类似的二糖供体 **5.141** 和受体 **5.140**,重复上述步骤,合成分子内糖苷化反应的前体六糖。该六糖在极稀浓度下(1%)发生分子内糖苷化反应,立体专一地得 β-(1→3)-环状葡萄六糖(30%),如图 5.45 所示,遗憾的是,作者没有得到脱保护的环状葡萄六糖。

孔繁祚研究组基于他们组过去的研究[94],用三氯乙酰亚胺酯为离去基团,用 TMSOTf 为催化剂,简洁地合成了 β-(1→3)和 α-(1→3)交替连接的环葡萄六糖 **5.142**、八糖 **5.143**,它们同时带有多个 β-(1→6)-连接的葡萄糖侧链(见图 5.46)[95]。

2002 年,Hindsgaul 等报道了 β-(1→6)-硫连接环状葡萄糖合成方法[96]。糖基受体的非还原端的 6-位为碘,还原端的异头碳为 *O*-三甲基硅乙基(OSE),首先使

还原端为硫阴离子的糖基供体与糖基受体偶联，先得到 β-(1→6)-硫连接的双糖，然后用相似的策略，合成线性硫代寡糖衍生物的环化前体，在碱 Et_2NH 作用下经 S_N2 的分子内糖苷化反应，生成 β-(1→6)-硫连接环状葡萄糖，具有较好的立体选择性及很高的收率(92%～95%)，如图 5.47 所示。

图 5.45　β-(1→3)-环状葡萄六糖的合成

在过去 20 多年中，除了缩水内醚糖和环状的寡糖必须用分子内糖苷化的反应来制备外，科学家一直努力探索及研究，用分子内糖苷化方法来提高糖苷化的立体选择性、区域选择性和收率，并用于 α-连接的葡萄糖寡糖和 α-连接的半乳糖寡糖的合成，但迄今为止，用分子内的糖苷化方法来实现大的、复杂寡糖的合成鲜见报道，大多数的应用来自发现者本人，而且主要研究的是反应的规律性。因此，大部

TMSOTf, CH_2Cl_2;
NH_3, MeOH

5.142

TMSOTf, CH_2Cl_2;
NH_3, MeOH

5.143

图 5.46　β-(1→3)和 α-(1→3)交替连接的环葡萄六糖、八糖的合成

图 5.47　β-(1→6)-硫苷键连接的环状葡萄寡糖的合成

分的分子内糖基化反应设计复杂、步骤繁多,实用性差。分子内的糖苷化能否像分子间糖苷化一样被人们接受,还有不同意见,有人认为分子内的糖苷化是将来合成寡糖的发展方向,而笔者根据多年的工作经验,却不能苟同,初学者也切不能为那些杂志报道的眼花缭乱的反应所迷惑。

5.6　用不保护或少保护的糖为糖基受体高区选和立体选地合成寡糖

5.6.1　概述

寡糖的合成对生物学和医药学非常重要,因为它可以提供高纯度的足够量的样品用于寡糖结构功能的研究,而从天然产物中很难提取到所需的样品。过去几十年来,为发展寡糖合成的新方法已经付出了巨大的努力,并已取得长足的进步[97]。最近,设计独特的寡糖固相合成已见报道[98],美国学界对其评价很高,赞誉之声不绝于耳,似已取得巨大突破,但本人却不以为然,因为仔细观察发现,此固相合成中所用的单糖、双糖衍生物皆用常规液相法合成,初步核算,由葡萄糖合成所需的双糖就需 14 步之多,固相合成的简洁性大打折扣,且由于糖结构的多样性和复杂性,所用的单糖、双糖衍生物缺乏共性,使得固相合成所需的原料的制备困难倍增。所以,与多肽和核酸的合成相比,寡糖的合成目前仍属繁琐冗长。一般来说,每一个特定结构寡糖的合成,需要用一个单独的反应路线及结构不同的糖原料,不存在能够合成所有寡糖的通用方法。

由于寡糖结构的复杂性,寡糖的合成也许永远达不到多肽及核酸合成的水平。寡糖合成与多肽及核酸合成的主要差别在于,前者既有线形又有支化的结构,且两个糖基之间有 α-和 β-两种连接,所有的糖含有三个或更多的羟基,合成一个特殊连接的寡糖需要包括多步保护及去保护的精细的工作。例如,图 5.48 表示一个简

单的 β-(1→6)-连接的葡萄双糖的合成，首先需要制备一个带有 C-1 离去基团(X＝卤原子，SR 或三氯乙酰亚胺酯等)的葡萄糖供体，同时要准备一个 C-6 带有游离羟基的糖基受体，它通过 6-位选择性三苯甲基化、苯甲酰化，然后再脱除三苯甲基来获取。在路易斯酸催化下使糖基供体与受体偶联得到保护的双糖，脱掉保护即得到 β-(1→6)-连接的双糖。由图可见，即使是制备一个很简单的 C-6 带有游离羟基的单糖受体，最少也需要三步反应，对大的寡糖受体的制备，其复杂性和难度是不言而喻的。

图 5.48　β-(1→6)-连接双糖合成的示意图

在偶联反应中用不保护或少保护的糖为原料是特别令人向往的，因为合成的路线可以因此大大简化，然而这对有机化学家来说，也意味着巨大的挑战，因为糖的羟基之间差别很小，二级羟基之间差别就更小。有关用少保护的半乳糖为糖基受体合成唾液酸化的 Lewis X (Sle^x)寡糖的综述已见报道[99]。这里将全面论述用不保护或少保护的葡萄糖、甘露糖、鼠李糖、氨基葡萄糖，也包括半乳糖为糖基受体合成寡糖的方法。

5.6.2　在寡糖原酸酯生成和重排中的高区选和立体选择性

5.6.2.1　用糖的溴代物作为糖基供体，用不保护或少保护的葡萄糖为糖基受体

在糖基化反应中，糖-糖原酸酯的生成是早已熟知的[100～105]，有时是作为副产物[106]。在过去的有关糖原酸酯的报告中，所有的糖原酸酯都是全保护的。但王为和孔繁祚报道[107]用不保护或少保护的糖为糖基受体，糖的溴代物为糖基供体能高区选和立体选地生成糖原酸酯。同时他们发现，所得到的部分保护的糖原酸酯在催化量的三甲基硅三氟甲磺酸酯(TMSOTf)作用下能高收率、高区选和立

体选地重排为所需的寡糖[107,108]。

图 5.49 描述了用不保护或少保护的葡萄糖为受体，全乙酰化葡萄糖及半乳糖溴代物为供体，能高区选及立体选地进行糖原酸酯的制备及其重排。由图可见，乙酰溴代葡萄糖与不保护的葡萄糖甲基苷在三氟甲磺酸银(AgOTf)及 2,4-二甲基吡啶的存在下进行反应，选择性地得到 6-位连接的糖原酸酯，接着乙酰化得到糖原酸酯 **5.144** (60%，两步反应)。在催化量三甲基硅三氟甲磺酸酯的作用下，在二氯甲烷中使 **5.144** 重排，就得到了 β-(1→6)-连接的双糖 **5.145** (80%)。用 2,3-二羟基的葡萄糖的化合物为受体，得到 3-位连接糖原酸酯 **5.146** (85%)，苯甲酰化后再重排，得到 β-(1→3)-连接的双糖 **5.147** (90%)，用 3,4-二羟基的葡萄糖化

图 5.49　用不保护或少保护的葡萄糖为受体，选择性地生成原酸酯及重排

合物为受体,选择性也在 3-位,得到 3-位连接糖原酸酯 **5.148**(90%),乙酰化后再重排就产生了相应的 β-(1→3)-连接的双糖 **5.149** (75%);用 4,6-二羟基的葡萄糖的化合物为受体,得到 6-位连接的糖原酸酯 **5.150** (95%),乙酰化后再重排就得到 β-(1→6)-连接的双糖 **5.151** (80%)。用全乙酰化的半乳糖溴代物为供体,4,6- 及 3,4-二羟基的葡萄糖化合物为受体,能得到相似的区选和立体选择性,即对 4,6-位为羟基的葡萄糖糖基受体,选择性在 6-位,而对 2,3-位及 3,4-位为羟基的葡萄糖糖基受体,选择性在 3-位。由后两个实验还看出,部分保护的寡糖原酸酯 **5.152** 及**5.154**(都带有 4-位的游离羟基)能转换为相应的带有 4-位为游离羟基的双糖,乙酰化后,分别得到 **5.153** 及 **5.155**,说明糖原酸酯的重排也具有高的区选及立体选择性。

将此方法应用于双糖供体同样有效(见图 5.50)[108],其区选及立体选择性与用单糖供体时相同。用全乙酰化的乳糖溴代物为供体,4,6-二羟基葡萄糖化合物为受体,得到 6-位连接的糖原酸酯 **5.156**,乙酰化后再重排就产生相应的 6-位连

图 5.50　用双糖供体及少保护的葡萄糖受体,选择性的生成原酸酯及重排

接的三糖 **5.157**。以 2,3-二羟基葡萄糖化合物为受体,能高收率地得到 3-位连接的糖原酸酯 **5.158**,重排后就得到 3-位连接的三糖 **5.159**。麦芽糖溴代物与 3,4-二羟基葡萄糖化合物的受体在相同的条件下反应,也选择性地得到 3-位连接的糖原酸酯 **5.160**,重排后就得到 3-位连接的三糖 **5.161**。与之相对照的是在正常的 Koenigs-Knorr 条件下,即不加 2,4-二甲基吡啶,4,6-*O*-苄叉亚甲基-α-D-葡萄糖甲基苷与乙酰溴代乳糖偶联,即使在供体与受体比 1/1 的情况下,仍得到 2,3-位双糖基化的产物-五糖 **5.162**。这说明,2,4-二甲基吡啶的存在对生成糖原酸酯很重要,由于它的碱性,使反应速度放慢,才可能生成糖原酸酯,也才可能有选择性。没有它存在时,Lewis 酸的催化作用很强,反应很快就生成糖苷键,就是原来反应活性差的羟基也能很快反应,选择性也随之消失。

5.6.2.2 用糖的溴代物为供体,用不保护或少保护的甘露糖为受体

用不保护或少保护的甘露糖为受体,全乙酰化的葡萄糖、甘露糖的溴代物为供体,同样能高区选和立体选地进行糖原酸酯地制备及其重排[109]。与葡萄糖受体偶联所用的条件相同,2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-α-D-甘露糖溴代物与不保护的 α-D-甘露糖甲基苷偶联,高收率地得到 6-位连接的糖原酸酯 **5.163**,接着进行乙酰化并重排就得到了 α-(1→6)-连接的双糖。用 3,4-二羟基、4,6-二羟基及 2,3,4-三羟基

图 5.51 用不保护或少保护的甘露糖为受体得到糖原酸酯及重排

的甘露糖受体，分别得到了 3-位连接的糖原酸酯 **5.164**，6-位连接的糖原酸酯 **5.165** 及 3-位连接的糖原酸酯 **5.166**,收率为 96%，78% 及 94%。这些糖原酸酯转化为相应的 6-位及 3-位连接的双糖也进行地非常顺利(见图 5.51)。

5.6.2.3　糖原酸酯制备和重排的可能机理

由 5.6.2.1 节和 5.6.2.2 节中的论述可见,在糖原酸酯的生成和重排中,无论是葡萄糖还是甘露糖的受体,6-位的一级羟基活性明显高于其他二级羟基,而 3-位的羟基活性高于 2-位和 4-位的羟基。同时可以看出,糖原酸酯生成的区选性只依赖于受体的结构,而与供体无关。一般来说,相对于葡萄糖的供体和受体而言,由甘露糖的供体和受体更容易生成糖原酸酯,其重排也更加容易。孔等[109]认为,糖原酸酯生成中的高区选性的原因主要是被空间位阻因素决定,即糖原酸酯在生成时要由桥状二氧五元环的离子 **III** 与糖基受体上空间位阻小的羟基反应。如果糖的羟基直接攻击 **III** 或 **II** 的 C-1,糖基化反应将失去一些区选性,这在正常的 Koenig-Knorr 反应条件

图 5.52　糖原酸酯重排的可能机制

下很容易观察到。有机碱2,4-二甲基吡啶的存在降低了糖基化反应的速度,导致 **III** 的生成接着得到糖原酸酯 **IV**。同时,糖原酸酯在重排中的高区选性可能是由于它是一个分子内的反应,或以分子内反应为主,图5.52画出了糖原酸酯 **5.166** 重排的可能的机制[109]。当三甲基硅三氟甲磺酸酯加到 **5.166** 的二氯甲烷溶液中后,原酸酯键发生选择性的断裂,一个紧密的离子对(**A**)生成,当这个离子对达到一个适当的六元环的排列时(**B**),重排发生,得到所需的双糖。

5.6.2.4 糖原酸酯生成-重排方法应用于合成植保素激活剂六糖和其他寡糖

糖原酸酯生成-重排方法应用于合成植保素激活剂六糖由孔[110,111]研究组报道。用乙酰溴代葡萄糖及(1→3)-连接的双糖作为关键的合成子,首先由它们偶联得到糖原酸酯 **5.167**,然后很顺利的将其转化为相应的三糖,接着脱掉乙叉基,活化1-位,得到三糖供体 **5.168**。如果用6-位氯乙酰化的供体,用同样的(1→3)-连接的双糖作为受体,用相同的反应序列,就能得到一个三糖 **5.169**。将此三糖的6-位的氯乙酰基脱掉,就得到了三糖受体 **5.170**。使三糖供体 **5.168** 与三糖受体 **5.170** 缩合,再脱保护,就得到了植保素激活剂六糖(见图5.53)。

图5.53 以糖原酸酯为关键中间体合成植保素激活剂六糖

三糖受体 **5.170** 也可用另一方法制备[112],即先制备6-位连接的糖原酸酯,然后将其重排为(1→6)-连接的双糖,再与单糖溴代物偶联,得到的糖原酸酯再重排就得到了三糖受体(见图5.54)。

图 5.54　三糖受体合成的另一方法

2 当量的乙酰化溴代糖供体与 1 当量的 3,4,6-三羟基的葡萄糖受体反应,得到含有两个原酸酯键的三糖 **5.171**,其重排同样能够进行,所得到的三糖经过简单的化学转化,就能制备出三糖供体 **5.168**(见图 5.55),三糖受体 **5.170** 也能用类似的方法制备,这使得植保素激活剂六糖的制备更为简化[113]

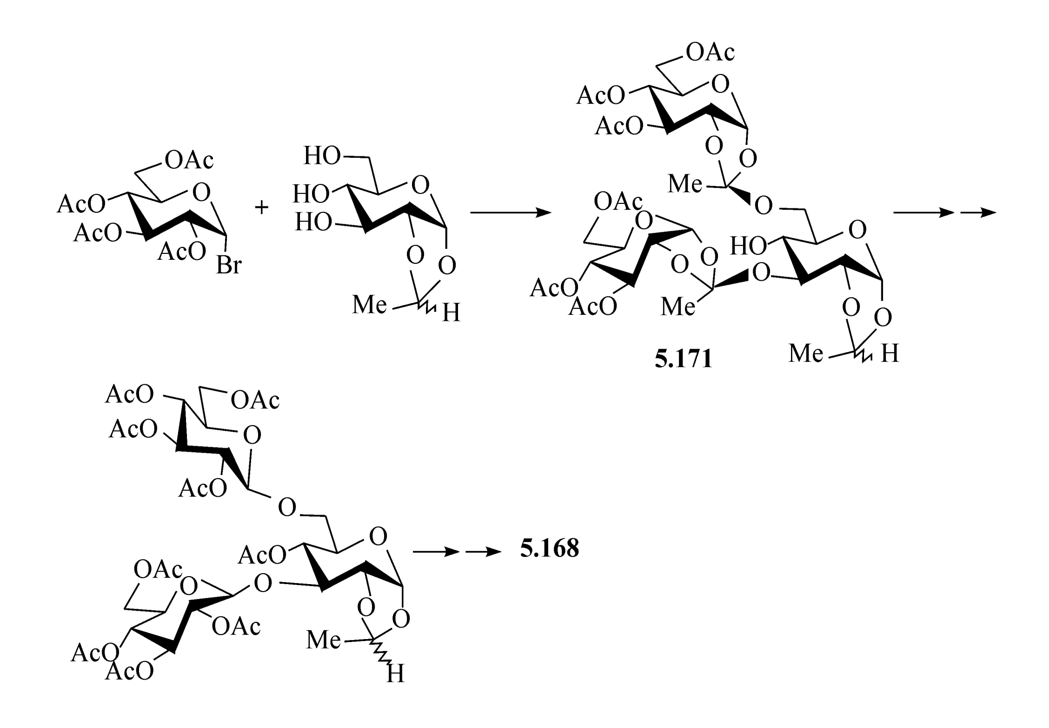


图 5.55　三糖双原酸酯键的制备和重排

α-(1→6)-连接的甘露糖三糖及四糖能够用上面所述的方法有效地制备[114]。首先用全乙酰化的溴代甘露糖与不保护的甘露糖甲基苷反应,得到 6-位连接的原酸酯,将其苯甲酰化,然后重排,得到 α-(1→6)-连接的双糖。选择性地移除乙酰

基，得到非还原端不保护的双糖受体。然后重复原酸酯生成、苯甲酰化、重排、选择性地移除乙酰基的操作，就得到三糖受体。再重复原酸酯生成、苯甲酰化、重排的反应，就得到 α-(1→6)-连接的四糖。在这些合成中，糖链在每次糖基化后延长一个糖单元，而糖基受体的制备是用 2%乙酰氯-甲醇（体积比），通过甲醇解选择性地脱掉糖的乙酰基来实现的（见图 5.56）。

图 5.56　用不保护的甘露糖苷为受体合成 α-(1→6)-连接的甘露四糖

β-(1→6)-连接的葡萄糖、半乳糖的三糖、四糖也能用类似的方法制备，如图 5.57 所示，也是先制备出 6-位连接的双糖的原酸酯，然后将其重排为双糖，用乙酰氯/甲醇/二氯甲烷进行甲醇解，选择性的脱除乙酰基，得到双糖受体。再使双糖受体与溴代乙酰葡萄糖选择性地在 6-位偶联，得到三糖的原酸酯，苯甲酰化后再重排，就得到 β-(1→6)-连接的三糖，重复脱除乙酰基、偶联、苯甲酰化、重排的过程，就得到 β-(1→6)-连接的葡萄四糖。β-(1→6)-连接的半乳四糖用完全相同的方法制备。

图 5.57　用不保护的葡萄糖及半乳糖苷为受体合成 β-(1→6)-连接的葡萄四糖及半乳四糖

1-β,1-β-连接的乙酰化的寡糖也可由上述的方法实现高立体选择性地合成。用全乙酰化的乳糖或麦芽糖的溴代物为供体、1-位羟基的糖为受体，使它们偶联，先得到糖原酸酯，再重排即得到目标寡糖[115]。用这个方法，合成了 1-β,1-β-连接的麦芽四糖 **5.173** (见图 5.58)，同时还可以合成一些不对称的 1,1-连接的寡糖如 **5.172**。

图 5.58 1-β,1-β-连接寡糖的制备

5.6.3 用不保护或少保护的糖为受体、糖的三氯乙酰亚胺酯为供体,进行寡糖合成

虽然用糖的溴代物为供体、不保护或少保护的糖为受体能高区选和立体选地合成寡糖,但在反应过程中,冗长且乏味的分离和纯化糖原酸酯是必不可少的步骤;否则,糖原酸酯的重排会遇到麻烦,因为催化量的三甲基硅三氟甲磺酸酯很容易被微量的杂质分解而终止重排反应。从方法的实际应用看,最好能找到能使糖原酸酯生成和重排两步反应在一个容器中不间断地进行的方法,俗称"一锅煮"。在此过程中,由于生成了糖原酸酯的中间体,区选性和立体选择性都得到了保证,但省去了分离和纯化的工作,使步骤大为简化,从而使得生物样品的大量制备得以实现。糖的三氯乙酰亚胺酯是首先由 Sinaÿ[116]发现的,而后 Schmidt[117]做了重要的改进,使其成为糖基化中最常用的糖基供体。人们发现,用酰化糖的三氯乙酰亚胺酯为供体时,糖原酸酯往往是中间物,它在反应的初始阶段生成。糖原酸酯的重排能通过简单地延长反应时间[118],或在反应中补加一些催化剂来实现[20,119]。因此,我们认为糖的三氯乙酰亚胺酯是进行两步反应一锅煮的理想供体。

5.6.3.1 α-(1→6)-连接的甘露寡糖的简洁、高效合成

孔的研究组报道了 α-(1→6)-连接的甘露糖的双糖、三糖、四糖、六糖、八糖和十二糖的简洁、高效合成[20, 119]，图5.59概括了 α-(1→6)-连接的甘露四糖的合成。用不保护的 α-D-甘露糖的烯丙基苷作为起始原料受体，它与单糖供体偶联，然后苯甲酰化，得到双糖 **5.174**，由 **5.174** 脱烯丙基、亚胺酯化得到双糖供体 **5.175**，而由 **5.174** 选择性地脱掉乙酰基则给出双糖受体**5.176**。加催化剂时，反应温度要控制在－40℃以下，以保证原酸酯的生成，从而有好的区选性。单糖供体与 **5.176** 偶联，接着苯甲酰化得到三糖。糖原酸酯的生成是在反应的初始阶段(30min内)，此时若苯甲酰化，可将糖原酸酯分离并纯化，得到纯的糖原酸酯 **5.177**，而 **5.177** 可在催化量的 TMSOTf 作用下很容易地转化为三糖。使双糖供体 **5.175** 与双糖受体**5.176**反应，再苯甲酰化，可得到四糖 **5.178**。用同样的反应序列，四糖**5.178**很顺利地转化为四糖供体 **5.179** 及四糖受体 **5.180**。

更大的寡糖能用类似的方法合成，使双糖供体 **5.175** 与四糖受体 **5.180** 缩合能得到六糖，而四糖供体 **5.179** 与四糖受体 **5.180** 缩合，则给出八糖。在反应

AcO, AcO, AcO, AcO, OC(NH)CCl_3 + HO, HO, HO, HO, OAll —a→ [AcO, AcO, AcO, AcO, O, HO, HO, HO, OAll] —b→ AcO, AcO, AcO, AcO, O, BzO, BzO, BzO, OAll **5.174** (67%) —c,d→

AcO, AcO, AcO, AcO, O, BzO, BzO, BzO, OC(NH)CCl_3 **5.175** (90%)

5.174 —e→ HO, HO, HO, HO, O, BzO, BzO, BzO, OAll **5.176**(90%) —a,b→ AcO, AcO, AcO, AcO, BzO, BzO, BzO, O, BzO, BzO, BzO, OAll

Me, O, O, O, AcO, AcO, AcO, BzO, BzO, BzO, BzO, BzO, BzO, OAll **5.177**(75%)

5.175 + **5.176** —a→ AcO, AcO, AcO, AcO, BzO, BzO, BzO, HO, HO, HO, BzO, BzO, BzO, OAll —b→

图 5.59 用酰化的甘露糖三氯乙酰亚胺酯为供体、不保护的甘露糖苷为受体合成 α-(1→6)-连接的甘露四糖

反应条件与试剂：a. TMSOTf，CH_2Cl_2(DMF)，4Å MS，−42 ℃至 r.t.，3 h；b. BzCl/Py (dry)；c. $PdCl_2$，CH_3COOH/CH_3COONa，r.t.，12 h；d. CCl_3CN，CH_2Cl_2，DBU，r.t.，2 h；e. CH_3COCl/CH_3OH，r.t.；f. MeOH，NH_3，r.t.，2～5 天或 MeOH-MeONa，r.t.

中发现，无论是偶联反应，还是选择性地脱乙酰基反应，都不因糖链变长而有任何困难，这真是大的寡糖合成的福音。这也说明，与保护的糖基受体相比，非还原端不保护的糖基受体有更高的反应活性。八糖受体 **5.181** 与四糖供体 **5.179** 反应，就产生了十二糖 **5.182**。在甲醇的饱和氨溶液中使酰化的寡糖脱保护，就得到了游离的六糖、八糖及十二糖，如图 5.60 所示。

5.6.3.2 β-(1→6)-连接的葡萄寡糖的简洁、高效合成

β-(1→6)-连接的葡萄糖的双糖、三糖、四糖、六糖及八糖也用 5.6.3.1 节中的方法顺利地合成(见图 5.61)[20,119]。作为中间体，糖原酸酯 **5.183** 能在制备双糖 **5.184** 的过程中被分离并纯化。双糖供体 **5.185** 与双糖受体 **5.186** 缩合，得到四糖，经过简单的化学转换，分别得到四糖供体 **5.187** 与四糖受体 **5.188**，使双糖供体 **5.185** 与四糖受体 **5.188** 偶联，就得到六糖，而使四糖供体 **5.187** 与四糖受体 **5.188** 偶联，就得到八糖。

图 5.60　α-(1→6)-连接的甘露六糖、八糖和十二糖的合成

反应条件与试剂：a. TMSOTf，CH_2Cl_2(DMF)，4Å M S，－42 ℃至 r.t.，3 h；b. BzCl/Py (dry)；c. $PdCl_2$，CH_3COOH/CH_3CONa，r.t.，12 h；d. CCl_3CN，CH_2Cl_2，DBU，RT，2 h；e. CH_3COCl/CH_3OH，r.t.；f. MeOH，NH_3，r.t.，2～5 天

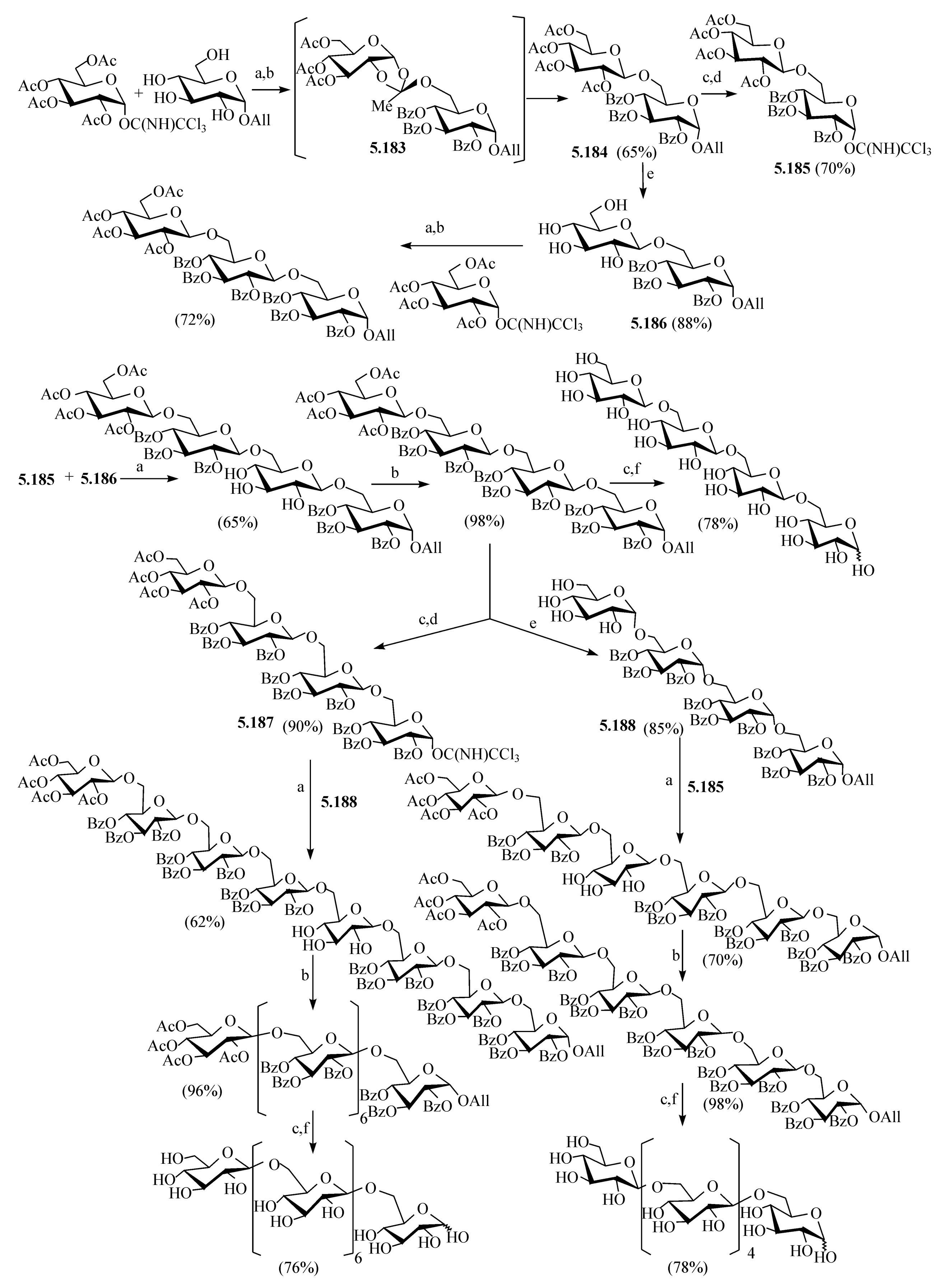


图 5.61　β-(1→6)-连接的葡萄糖的双糖、三糖、四糖、六糖及八糖的合成

反应条件与试剂：a. TMSOTf，CH_2Cl_2（DMF），4Å MS，－42 ℃至 r.t.，3 h；b. BzCl/Py（dry）；c. $PdCl_2$，CH_3COOH/CH_3CONa，r.t.，12 h；d. CCl_3CN，CH_2Cl_2，DBU，r.t.，2 h；e. CH_3COCl/CH_3OH，r.t.；f. MeOH，NH_3，r.t.，2～5 天

5.6.3.3 3,6-支化的甘露寡糖的高效合成

3,6-支化的甘露寡糖作为核心结构存在于 *N*-连接的寡糖中,而这些寡糖在很多生理过程中都有重要作用。Becker 等报道了带有长链的 3,6-支化的甘露三糖的合成,用不保护的甘露糖苷为受体、全苯甲酰化的甘露糖的三氯乙酰亚胺酯为供体,进行 3,6-选择性的二糖基化,得到 54% 产率的三糖[120]。再早一些 Kaur 和 Hindsgaul 用甘露糖辛基苷[121]为受体、全乙酰化的甘露糖溴代物为供体,Verez-Bencomo 用带有长链的甘露糖苷[122]为受体、全乙酰化的甘露糖溴代物为供体, 他们分别得到了 17% 及 34% 3,6-支化的甘露三糖。孔的研究组用 1,2-*O*-乙叉基-β-D-甘露糖为受体,用双糖三氯乙酰亚胺酯 **5.191** 为供体,直接进行选择性的 3,6-二糖基化,高产率(86%)地得到甘露核心五糖 **5.192**[123](见图 5.62)。反应中所用的双糖供体 **5.191** 是由糖原酸酯 **5.190** 自身缩合, 然后将得到的双糖脱烯丙基、活化 1-位而得,而 **5.190** 是由乙酰溴代甘露糖与烯丙醇反应,首先得到乙酰化糖的原酸酯,再脱除乙酰基得到 **5.189**,然后苯甲酰化而得[124]。值得注意的是,3,6-选择性地二糖基化反应必须在低温下(<−20 ℃)进行,以保证原酸酯的中间体的生成,否则,例如在室温下反应,糖基化反应不再有区选性,得到的是 3,4,6-三糖基化的七糖[125]。

图 5.62 甘露核心五糖的合成

反应条件与试剂:a. 二甲基吡啶, CH_2Cl_2, 4Å MS, 4 h; MeONa, MeOH; b. BzCl/Py (dry); c. TMSOTf, CH_2Cl_2, 4Å MS, N_2, −20℃至 r.t., 4 h; d. $PdCl_2$, CH_2Cl_2, 2 h; CCl_3CN, DBU, CH_2Cl_2, 8h

5.6.3.4 多支化的甘露寡糖的高效合成

张建军和孔用甘露寡糖的亚胺酯为供体、4,6-二羟基的甘露糖为受体,简洁而

高效地合成了 *N*-连接多糖中的多支化的甘露寡糖如甘露五糖、六糖、七糖、八糖[126,127]。用4,6-*O*-苄叉基-1,2-*O*-乙叉基-β-D-甘露糖作为关键原料,使其与全苯甲酰化的甘露糖三氯乙酰亚胺酯反应,得到了双糖 **5.193** (82.6%)。在0.1% HCl-MeOH溶液中,选择性地移除它的苄叉基,得到双糖受体 **5.194** (88.0%)。使此关键原料与双糖供体 **5.191** 偶联,高产率地得到三糖 **5.195** (91.6%),接着移除它的苄叉基得到三糖受体 **5.196** (95.0%)。此关键原料与三糖供体 **5.197** 反应,得到四糖 **5.198** (86.3%),接着移除苄叉基就得到了四糖受体 **5.199** (91.5%)。有了这二、三、四糖一系列受体,所需的甘露寡糖都能方便地制备。为此,双糖受体 **5.194** 与乙酰化的甘露糖三氯乙酰亚胺酯供体偶联,选择性地给出6-位连接的三糖 **5.200** (86.9%),接着水解移除乙叉基、乙酰化、选择性地脱除1-位的乙酰基,然后再三氯乙酰亚胺酯化,就得到了三糖供体 **5.201** (四步总产率81.5%)。由于这四步反应连续在一个反应器中进行,无需分离,因此可以大量制备。四糖用同样的方法制备,即用双糖供体 **5.191** 与双糖受体 **5.194** 选择性地在6-位偶联得到 **5.202** (78.3%),水解、乙酰化、1-位脱乙酰、再亚胺酯化给出四糖供体 **5.203** (83.7%),使三糖供体 **5.201** 与双糖受体 **5.194** 偶联,得到五糖 **5.204** (85.3%),水解除掉乙叉基、脱除酰基就得到了游离的五糖(见图 5.63)。

图 5.63　多支化的甘露寡糖的合成(1)

反应条件与试剂:a. PhCHO, $HC(OEt)_3$, TsOH, r.t., 12 h (产率 87.8%); b. TMSOTf, CH_2Cl_2, 0 ℃, 2 h; c. 0.1% HCl-MeOH, r.t., 12 h (88.0%); d. 90% CF_3COOH, r.t., 2~5 h; e. Ac_2O/pyridine (dry), r.t., 6 h; f. 1.0mol/L NH_3/MeOH, 3 h; g. CCl_3CN, DBU, CH_2Cl_2 3 h (产率 81.5%~82.4%); h. 饱和 NH_3/MeOH, r.t., 7 天 (产率 75.9%)

更大的甘露寡糖也用相同的策略合成。例如,使三糖供体 **5.201** 与三糖受体 **5.196** 偶联,得到了六糖 **5.205**,而三糖供体 **5.201** 与四糖受体 **5.199** 偶联,就给出了七糖 **5.207**。同时,四糖受体 **5.199** 与四糖供体 **5.203** 偶联,得到了八糖 **5.209**。脱掉六糖 **5.205**、七糖 **5.207**、八糖 **5.209** 的乙叉基,接着脱除酰基,即分别得到游离的六糖 **5.206**、七糖 **5.208** 及八糖 **5.210**(见图 5.64)。在这些反应中,供体和受体的分子的大小对偶联的产率并无显著影响。由于所用的原料简单易得,过程方便快捷,甘露寡糖可以大量制备。

用类似的反应过程,一个与 HIV 糖蛋白 gp 120 相关的甘露九糖,一个与人的糖蛋白 CD2 的黏附区域相关的八糖[125],由朱玉亮和孔等能用上述方法方便地合成。首先,使五糖 **5.192** 的 1,2-乙叉基水解,然后乙酰化,选择性地脱掉 1-位的乙

图 5.64　多支化的甘露寡糖的合成(2)

反应条件与试剂：a. TMSOTf，CH_2Cl_2，0 ℃，2 h（产率 78.5%～82.3%）；b. 90% CF_3COOH，r.t.，2～5 h（产率 81%～86.7%）；c. 饱和 NH_3/MeOH，r.t.，7 天（产率 72.2%～81.5%）

酰基，接着与三氯乙腈反应，得到五糖的供体 **5.211**；使五糖供体 **5.211** 与四糖受体 **5.199** 选择性地在 6-位缩合，就得到了保护的九糖 **5.212**，而用五糖供体 **5.211**

与三糖受体 **5.196** 选择性地在 6-位缩合,就得到了保护的八糖 **5.213**,将**5.212** 及 **5.213** 按常规方法脱保护,就得到了目标化合物,存在于 *Candida albicans* 的抗原因子 4(antigenic factor 4)也能用类似的方法制备(见图 5.65)[128]。

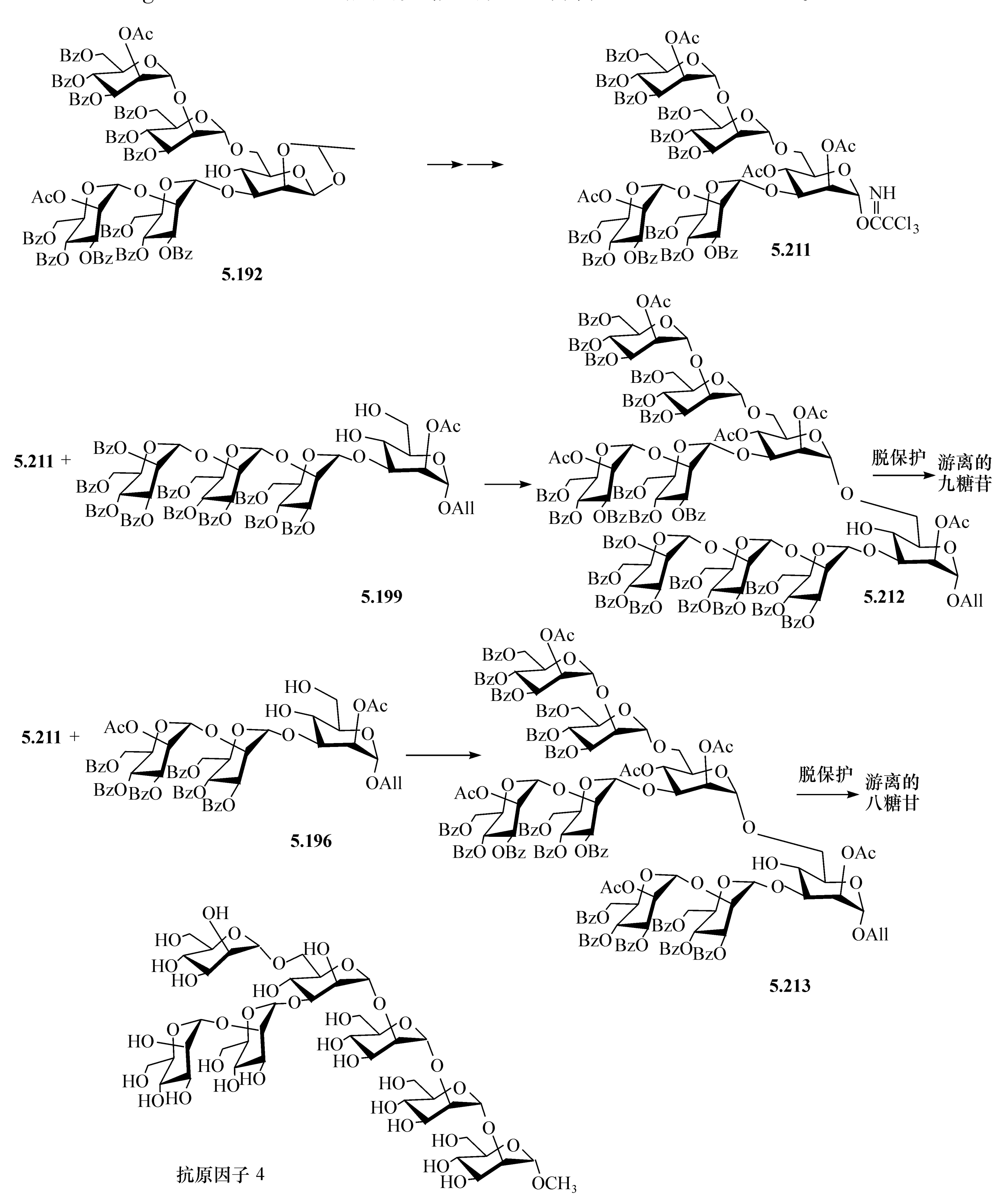


图 5.65　多支化的甘露九糖、八糖和抗原因子 4 的合成

5.6.3.5 存在于酵母细胞壁的甘露寡糖的高效制备

2,6-支化的甘露糖的结构是很多菌类如 *Epidermophyton floccosum*、*T. mentagrophytes*、*Microsporum canis*、*M. cookei* 和 *M. racemosum* 的细胞壁的甘露多糖的重复单元的结构。这些菌类能在人体及动物上寄生,引起皮肤表面的感染及皮肤病。研究表明,引起感染的原因之一是由于细胞壁的甘露多糖对肌体的免疫抑制作用。不存在一个一般的方法来合成这些甘露多糖的片段。用少保护的甘露糖为受体,宁君等报道了2,6-支化的甘露寡糖的简易合成[129,130]。以1,2,6-三-*O*-乙酰基-3,4-二-*O*-苯甲酰基-D-甘露糖 **5.214** 为起始原料,使其与烯丙醇偶合,再选择性的脱掉乙酰基,得到2,6-位为羟基的糖基受体 **5.215**,使 **5.215** 与6-*O*-乙酰基-2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-D-甘露糖的三氯乙酰亚胺酯选择性的在6-位偶联,得到了2-位为游离羟基的双糖受体 **5.216**(86%),使 **5.216** 再与全苯甲酰化的甘露糖三氯乙酰亚胺酯供体偶联,得到三糖 **5.217**(85%),使 **5.217** 脱除烯丙基,接着用 CCl_3CN 活化,就得到了三糖供体 **5.218**(71%,对两步反应)。选择性地移除 **5.217** 的6-位的乙酰基,得到了三糖受体 **5.219**(93%)。全保护的六糖 **5.220** 能方便的由 **5.218** 与 **5.219** 偶联制备(84%)。选择性地移除六糖 **5.220** 的6-位的乙酰基,得到六糖受体 **5.221**,接着再与 **5.218** 偶联,就得到九糖 **5.222**(81%),将六糖 **5.220** 与九糖 **5.222** 溶于饱和的氨-甲醇溶液,脱除保护基,即分别得到游离的甘露六糖和九糖的烯丙基苷(见图5.66)。以上所述的方法对合成酵母细胞壁的寡糖非常有效。有人可能对脱除保护基有疑问,为什么在脱苯甲酰基时不用甲醇钠-甲醇的方法,而用氨-甲醇的方法,前者不是更简单吗?实际上并非如此,因为寡糖上的苯甲酰基多时,用甲醇钠-甲醇的方法很难脱干净,容易生成副产物,有时还有分解现象发生,而苯甲酰化的寡糖在氨-甲醇中能够完全的被脱除,不发生分解。对于特别难脱除的寡糖,还可以在氨-甲醇中加少量水,脱除的速度会大大增加。

5.6.3.6 鼠李寡糖的高效合成

α-(1→3)-连接的鼠李寡糖同样能用不保护和少保护的鼠李糖为受体高效地合成[131]。用不保护的α-L-鼠李糖烯丙基苷为受体,全乙酰化的鼠李糖三氯乙酰亚胺酯为供体,能高区选的得到(1→3)-连接的双糖 **5.223**,苯甲酰化,接着再脱除烯丙基、亚胺酯化,得到双糖供体 **5.224**,可用于更复杂的寡糖的合成。使1,2-*O*-乙叉基-β-L-鼠李糖与全苯甲酰化鼠李糖三氯乙酰亚胺酯供体偶联,同样产生(1→3)-连接的双糖 **5.225**,经苯甲酰化、水解乙叉基、乙酰化、选择性脱除1-位乙酰基,再与三氯乙腈反应,它能转化为双糖供体 **5.226**,使 **5.226** 与1,2-O-乙叉基-β-L-鼠李糖选择性偶联,就得到了(1→3)-连接的三糖,接着选择性地脱除乙酰基,就

得到了三糖受体 **5.227**,使其与全苯甲酰化的 L-木糖三氯乙酰亚胺酯供体偶联,就得到了 4,2′-二-L-木糖取代的鼠李寡糖 **5.228**,接着脱除保护基,就得到了 *Xanthomonas campestris* pv. *begoniae* GSPB 525 多糖的五糖重复单元[132](见图 5.67)。

图 5.66　2,6-支化的甘露六糖和九糖的合成

反应条件与试剂:a. 烯丙醇(2 当量), TMSOTf(0.26 当量), CH_2Cl_2, r.t., 3 h,(产率 87%); MeOH/0.5% HCl, r.t., 12～14 h(产率 93%～96%); b. CH_2Cl_2, TMSOTf(0.08 当量), r.t., 3 h; c. MeOH/0.5% HCl, r.t.; d. i. $PdCl_2$, CH_3OH-CH_2Cl_2, 2 h; ii: CCl_3CN, DBU, CH_2Cl_2, 8 h(两步产率 71%);e. 饱和 NH_3/MeOH, r.t., 72 h(产率 95%～98%)

图 5.67　GSPB 525 多糖的五糖重复单元的合成

用不保护的鼠李糖苷为受体,高区选地合成寡糖的一个很好的工作由张建军和孔报道,即 *Stenotrophomonas maltophilia serogroup* O-18 的脂多糖的一个五糖重复单元的合成[133]。在这个合成中,首先将 α-L-鼠李糖甲基苷与全乙酰化的鼠李糖三氯乙酰亚胺酯选择性地在 3-位偶联,得到双糖 **5.229**, 然后苯甲酰化,再选择性的脱乙酰基得到双糖受体 **5.230**,再使 **5.230** 与全乙酰化的鼠李糖三氯乙酰亚胺酯选择性偶联,即得到(1→3)-连接的三糖受体 **5.231**,它上面带有两个游离羟基,正好是要接 L-木糖支链的位置,将三糖受体 **5.231** 与全苯甲酰化的 L-木糖

三氯乙酰亚胺酯偶联，得到五糖 **5.232**，接着脱保护就得到目标的五糖（见图 5.68）。

图 5.68　*S. maltophilia* 血清组 O-18 的脂多糖的一个五糖重复单元的合成

由植物病原菌 *Xanthomonas campestris* 中分离出一个多糖，它的重复单元是一个七糖，主链为 α-(1→3)-与 α-(1→2)-交替连接的 L-鼠李糖的五糖，带有 2,4-支化的 D-木糖，用一般的方法，很难合成，而用少保护的糖为受体，可以很漂亮地合成[134]。张建军和孔报道了这一工作。首先，由全苯甲酰化的-L-鼠李糖的三氯乙酰亚胺酯与不保护的 L-鼠李糖烯丙基苷缩合，选择性的得到了 3-位连接的双糖 **5.233**，将 **5.233** 的烯丙基脱除，然后与三氯乙腈反应，得到双糖的三氯乙酰亚胺酯供体，再与 3,4-二-*O*-苯甲酰基-α-L-鼠李糖烯丙基苷偶联，将得到的三糖的烯丙基脱除，接着活化，就得到了三糖的三氯乙酰亚胺酯供体 **5.234**，再使 **5.234** 与一个 2′,3′,4′-位为游离羟基的双糖偶联，选择性地得到了在 3-位连接的五糖 **5.235**，这个五糖的游离羟基的位置刚好是木糖支链的位置，因此在得到五糖 **5.234** 后，无需任何转换，直接与全苯甲酰化的木糖三氯乙酰亚胺酯偶联，就得到了保护的七糖，经简单的脱除酰基，就得到了七糖的重复单元（见图 5.69）。由于在合成中用了几

次不保护或少保护的糖基受体，合成的路线大大简化了；否则，这个七糖是很难用其他方法合成的。

图 5.69 *Xanthomonas campestris* 多糖的七糖重复单元的合成

反应条件与试剂：a. TMSOTf，CH_2Cl_2；b. BzCl-Py；c. $PdCl_2$，90% HAc-NaOAc，r.t.，12 h；Cl_3CN，DBU，CH_2Cl_2 8 h；d. 饱和 NH_3/MeOH，r.t.，72 h

曾经尝试过用另外的方法合成这个七糖，例如，先得到上面的支链四糖，然后再接上下面的三糖，实践证明是不可行的，因为即使用多步的方法合成了上面的四糖受体 **5.236**，它与三糖供体 **5.234** 的偶联仍不能进行，因为位阻太大，即使勉强能在低产率下与一个单糖的供体偶联得到五糖 **5.237**，其下一步脱乙酰基同样由于位阻大还是不能进行(见图 5.70)。所以，这个七糖的合成确实是一个生动的例证，说明用不保护或少保护的糖基受体的方法，有非常大的优越性，特别是对合成一些多分支、空间位阻大的的寡糖，不用这个方法，就很难制备所需要的寡糖。

用不保护的鼠李糖苷选择性地酰化，制成一系列组装寡糖的单糖的合成子，如图 5.71 中的前两排所示。其中既有供体也有受体，这个路线的特点是把选择性的制备放在了寡糖合成的初始阶段，用选择性的酰化，得到了组装特定结构双糖的原料，制备出一系列的双糖后，将双糖经过简单的化学转化，得到四糖的供体和受体。在此基础上，进一步偶联和一些转化，能得到相应的六糖和八糖，最后再接上支链，

得到了复杂的十糖，其主链为 α-(1→2)-和 α-(1→3)-交替连接的鼠李糖八糖，且带有 β-(1→3)-连接的氨基糖支链[135]（见图 5.71）。

5.236 + 5.234 —b→ 不反应

图 5.70 用逐步合成法的不成功的尝试

反应条件与试剂：a. 2,2-二甲基丙烷，p-TsOH，DMF，r.t.，2 h；b. TMSOTf，CH_2Cl_2；c. 90% TFA，r.t.，2 h；d. 3%～5% CH_3COCl/MeOH，r.t.，14～24 h

在这些合成中，原酸酯的中间体有时能被检测出，它们随着反应时间延长转化为相应的寡糖，与已经发表过的用全乙酰化溴代物供体经原酸酯生成、重排的两步反应[136]相比，用糖的亚胺酯供体更能简化反应过程。

5.6.3.7 3,6-支化的葡萄寡糖的合成

一个葡萄七糖的烯丙基苷-香菇多糖的重复单元已被合成，关键的步骤涉及用一个 1→3-β-连接的五糖，此五糖在第二（见图 5.72 中 B）及第四个（见图 5.72 中 D）糖单元的 4,6-位都有游离羟基，用它作为受体，与全苯甲酰化的葡萄糖亚胺酯供体选择性地在 6-位偶联，就能得到所需的七糖[137]。

用 β-(1→3)-连接的、在第一、三、五个糖单元上具有 4,6-二羟基的葡萄六糖

5.238 为糖基受体，与全苯甲酰化的葡萄糖三氯乙酰亚胺酯反应，能一次在6-位选择性的上三个葡萄糖基，得到葡萄九糖 **5.239**[138]，脱保护后，就得到了游离的九糖(见图5.73)。对合成的香菇多糖的七糖重复单元及九糖片段做了活性测试，发现当它们在很低的剂量下(0.5～1mg/kg实验鼠)，与化疗药物环磷酰胺并用时，能显著增强药效，但大大降低毒性[139]。其免疫活性与香菇多糖相似或略好。这就为开发寡糖类新药开辟了新的途径，即我们可以先提取、分离到药用的活性多糖，然后分析清楚它的重复单元，只要合成这个寡糖重复单元，就有希望开发出与

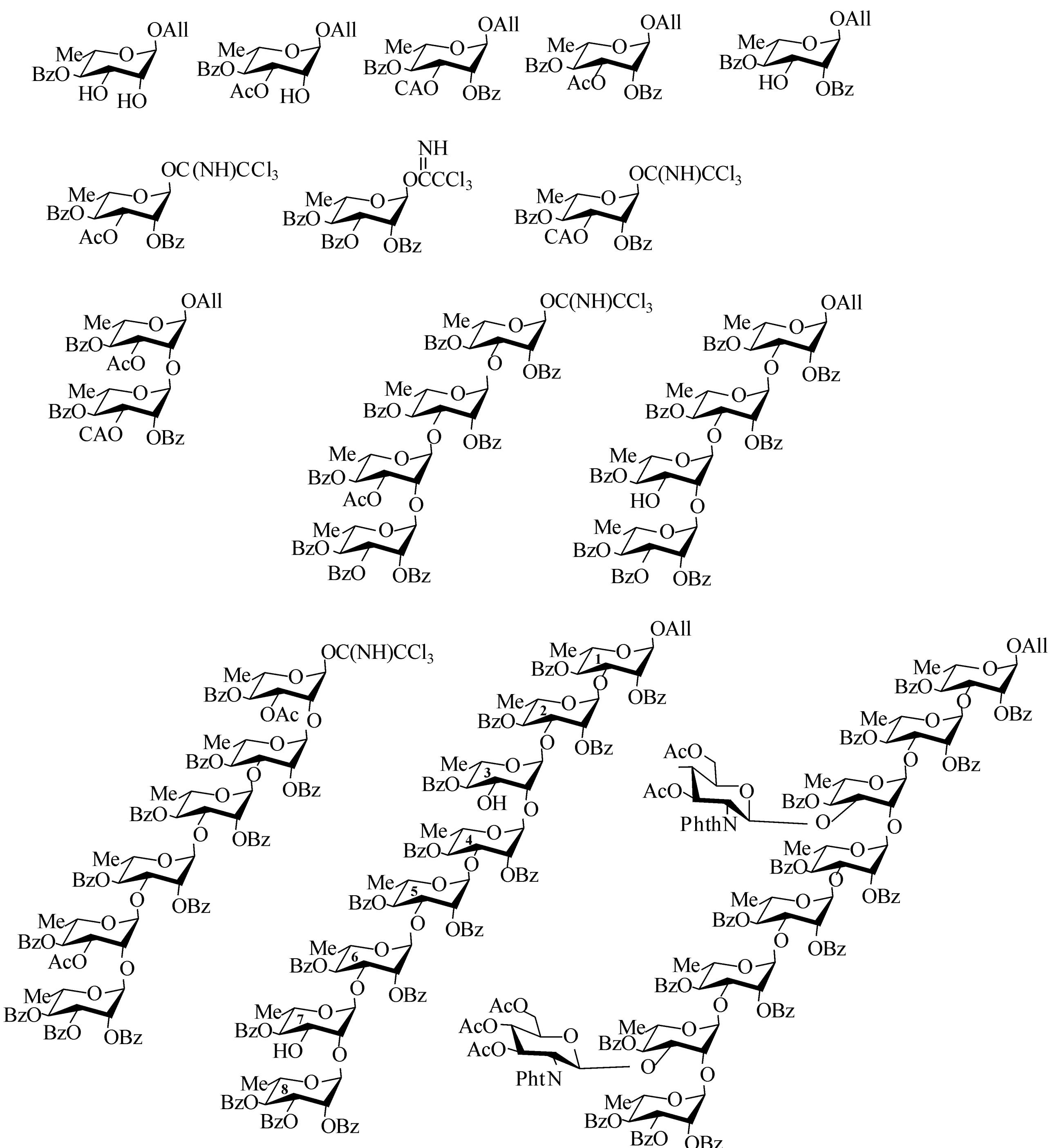


图5.71 由鼠李糖苷选择性地酰化，然后组装成复杂的寡糖

那个多糖活性类似或更好的药物。

图 5.72　选择性地糖基化制备香菇多糖的七糖重复单元

注：CA 指氯代乙酰基

5.238

5.239

图 5.73　香菇多糖的九糖片段的合成

用葡萄糖亚胺酯供体及二丙酮化的葡萄呋喃糖为原料,能高效地合成植保素激活剂六糖(**B**)、七糖(**A**)。植保素激活剂六糖、七糖由 β-(1→6)-连接的葡萄糖为骨架,带有 β-(1→3)-连接的葡萄糖的侧链,它们的结构式如下(见图 5.74)

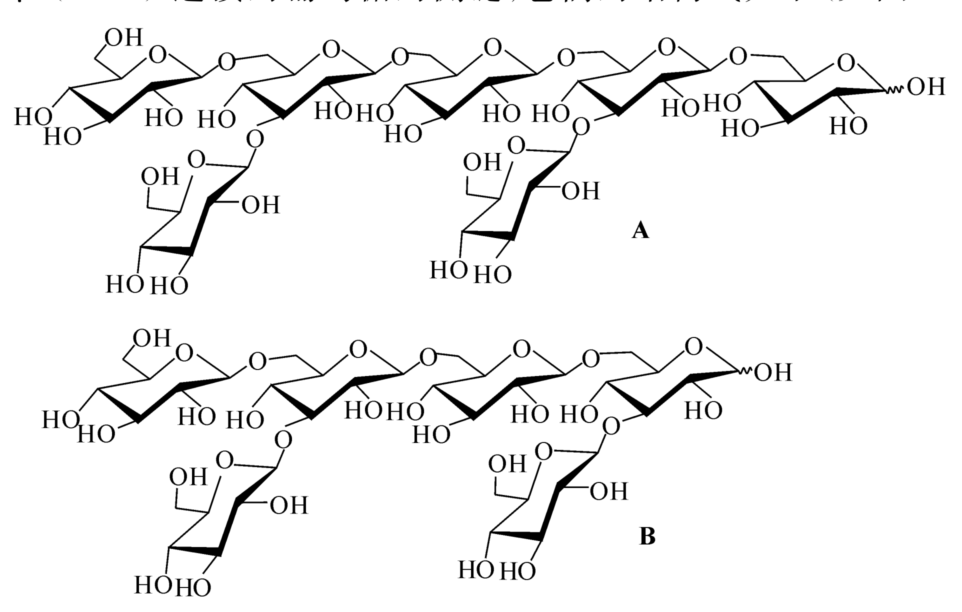


图 5.74 植保素激活剂六糖和七糖的结构

研究表明,在极低的剂量下,如在 1 mg/L 或更低的浓度下,这些寡糖能使植物产生足够的植保素,从而使植物抵御微生物如细菌或病毒的侵袭[140],这些寡糖的作用是广谱的,即对很多种菌类和微生物都有效,且它们的作用机制是通过激发植物的自我防卫系统,不是直接攻击微生物,因此,它们无毒、无副作用,是很有潜力的新一代的无毒、高效防治植物病害的农药。要开发这一类农药,就要能廉价地、方便地、大量地合成这些寡糖。孔的研究组,在这方面进行了卓有成效的工作,他们用非常简单的方法,采用少保护的糖基受体,合成了植保素六糖,以 1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-D-葡萄呋喃糖、全苯甲酰化的葡萄吡喃糖三氯乙酰亚胺酯为起始原料,使它们偶联,首先得到 β-(1→3)-连接的双糖,经过选择性的水解 5,6-位的异丙叉基,得到双糖受体 **5.240**,使 **5.240** 与全苯甲酰化的葡萄吡喃糖三氯乙酰亚胺酯选择性的在 6-位偶联,然后水解掉 1,2-位的异丙叉基,同时发生扩环,再乙酰化、选择性地脱 1-位乙酰基、与三氯乙腈反应,得到三糖供体 **5.241**;**5.240** 与 6-*O*-乙酰基-2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-α-D-葡萄吡喃糖三氯乙酰亚胺酯选择性的在 6-位偶联,然后再选择性脱除乙酰基,就得到三糖受体 **5.242**,然后使 **5.242** 与 **5.241** 选择性的在 6-位偶联,就得到六糖 **5.243**,脱保护后,就得到了植保素六糖(见图 5.75)。由于在制备中使用了几次部分保护的糖基受体,成功地进行了选择性偶联,因此,反应步骤大大简化,能够在百克的规模运作,具有实际的生产意义。对制备出的寡糖进行了大面积的农作物防治病害实验,发现每亩地用 0.2～0.5g,其效能和用有毒害副作用的化学农药的作用相当,但用量是化学农药用量的 1/100～

1/1000[141,142]。

植保素七糖及它的长链脂肪醇的糖苷,也用类似的方法合成[143]。

用这个方法,还合成了香菇多糖片段的类似物,香菇多糖本应由 β-(1→3)-连接的葡萄糖骨架和 β-(1→6)-连接的葡萄糖分支构成,但孔的研究组合成了骨架上带有 α-连接的六糖类似物,首先用 3-*O*-烯丙基-2,4,6-三-*O*-乙酰基的 D-葡萄糖三氯乙酰亚胺酯与 1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-D-葡萄呋喃糖偶联,将得到的双糖的 5,6-异丙叉基选择性的水解,得到双糖受体 **5.244**,使 **5.244** 与全苯甲酰化的 D-葡萄糖三氯乙酰亚胺酯选择性的在 6-位偶联,再乙酰化并脱除烯丙基,就得到了三糖受体 **5.245**,使 **5.245** 与三糖供体 **5.241** 偶联,得到了 α-连接的六糖 **5.246**,脱除保护,就得到了香菇寡糖的类似物[139](见图 5.76)。令人惊奇的是,这个六糖的免疫活性还强于全 β-连接的母体化合物[144]。

图 5.75　植保素激活剂六糖的简易合成

研究中还发现,**5.241** 与 **5.245** 缩合时,先得到的是一个原酸酯,重排后得到

了 α-连接的产物，这又是一个在有邻基参与基团存在的情况下，得到 1,2-顺式糖苷键的例子，其可能的机制是，首先断裂 C-1—O-1 键，然后再发生如图 5.77 所示的反应，得到 α-连接的六糖 **5.246**。

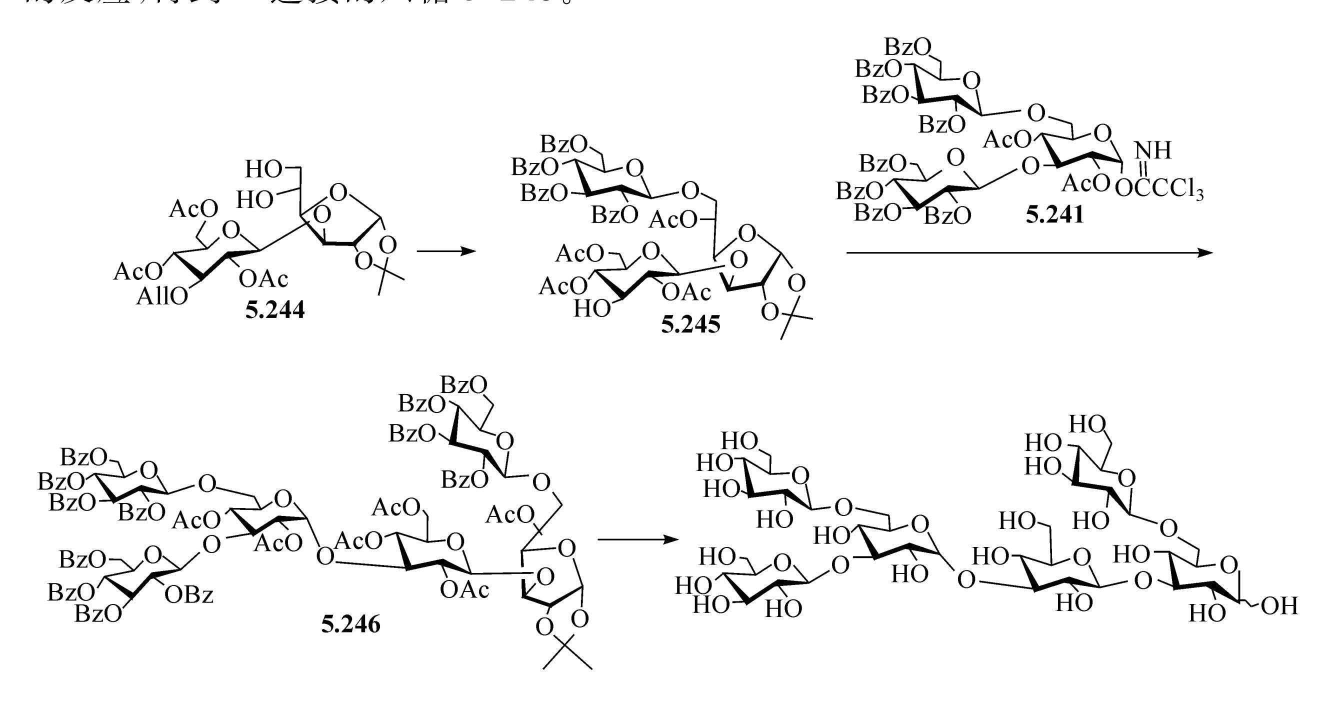


图 5.76　香菇多糖六糖类似物的合成

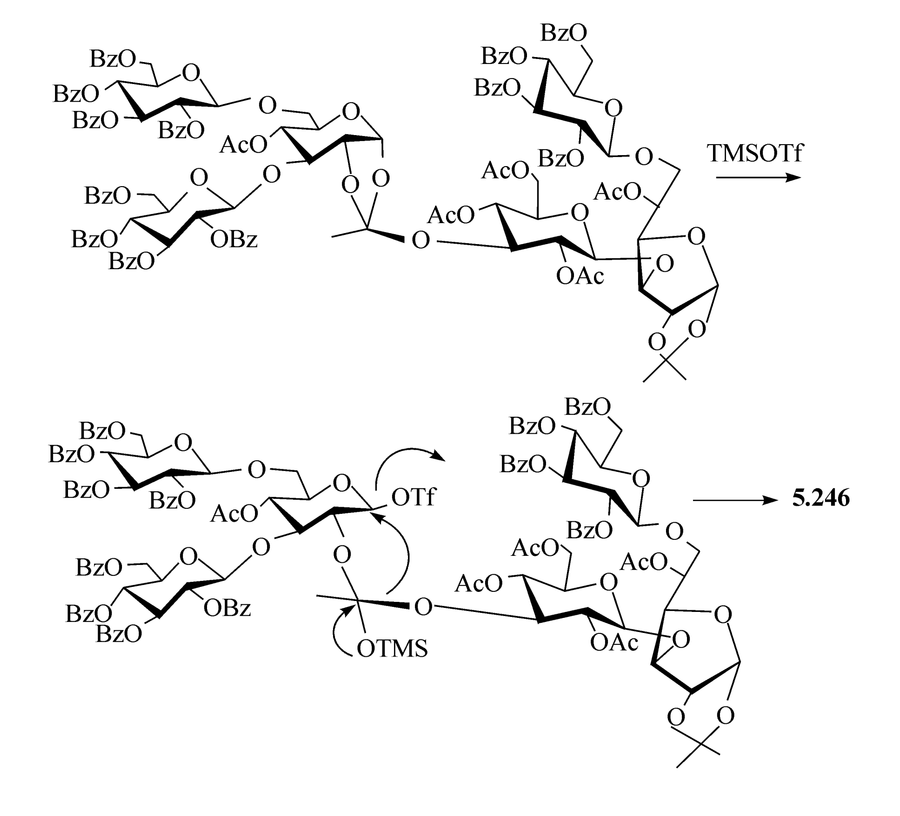


图 5.77　由原酸酯得到 α-连接的六糖的可能机制

5.6.3.8　(1→5)-连接的阿拉伯呋喃糖寡糖的合成

α-L-(1→5)-连接的阿拉伯呋喃糖寡糖也能用全酰化阿拉伯呋喃糖亚胺酯为供体、用不保护的阿拉伯糖为受体合成[145]。将全苯甲酰化的亚胺酯供体与不保护的阿拉伯糖受体偶联,得到(1→5)-连接的双糖 **5.247**, 通过简单的反应,这个双糖可以转化为双糖供体 **5.248**,也能转化为双糖受体 **5.249**,使 **5.248** 与 **5.249** 缩合,即得到四糖, 而这个四糖又可以分别转化为四糖供体 **5.250** 及四糖受体 **5.251**,使 **5.250** 与 **5.251** 反应即得到 α-L-(1→5)-连接的八糖,杜宇国与孔完成了以上的合成,这个

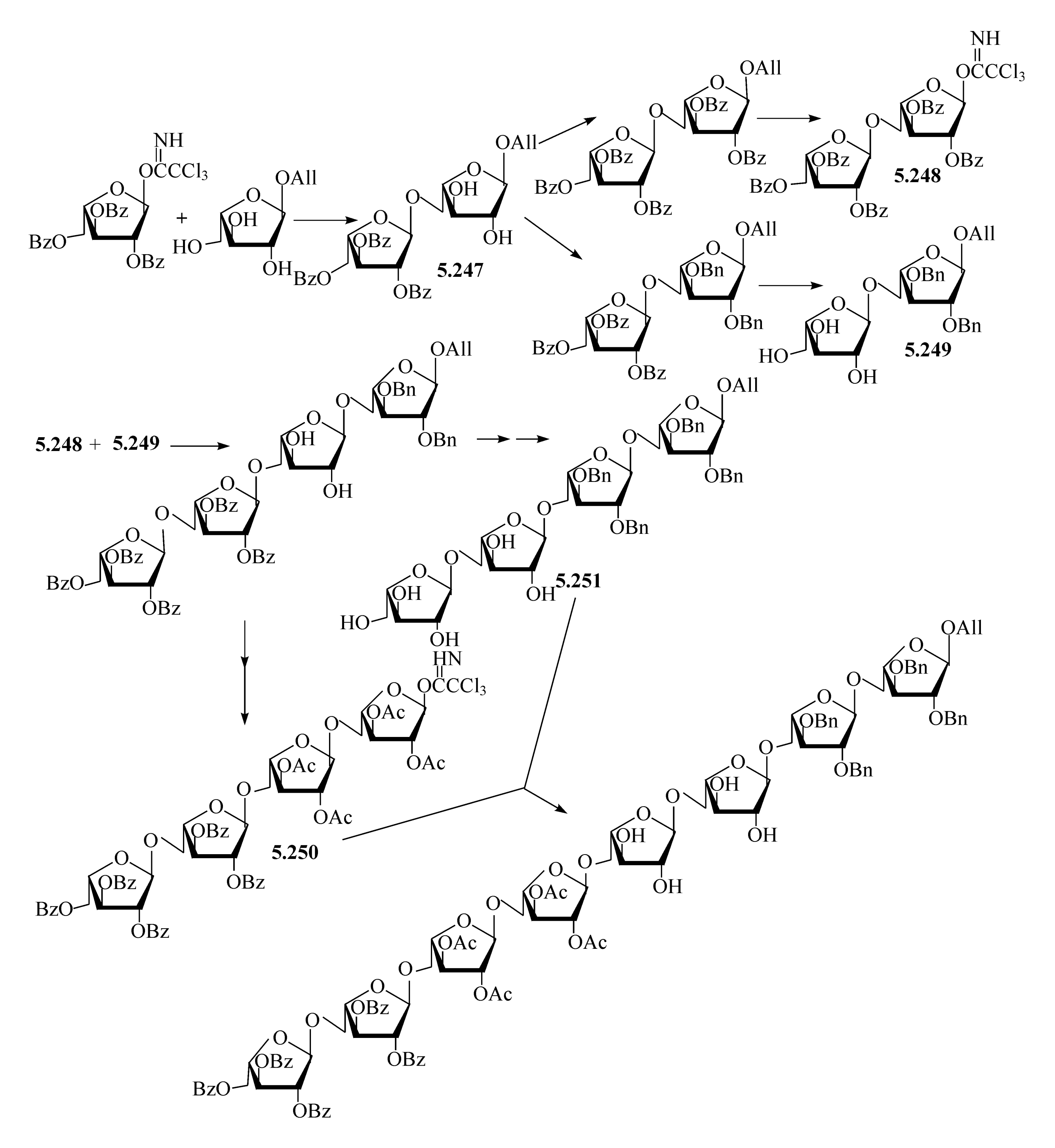


图 5.78　α-L-(1→5)-连接的阿拉伯呋喃糖寡糖的合成

方法可能为另外的呋喃寡糖的合成开辟了一条新的途径(见图 5.78)。

5.6.4　用少保护糖为受体的其他区选性糖基化的方法

用一个含 2,4,6-三个游离羟基甘露糖单元的五糖为受体,与一个双糖的供体能选择性地在 6-位偶联,得到一个七糖[146]。在低于－40℃时,偶联反应给出 6-位选择性糖基化的七糖 **5.252**（52%),但在 －10 ℃,只有 27% 的 **5.252** 能够得到(见图 5.79)。

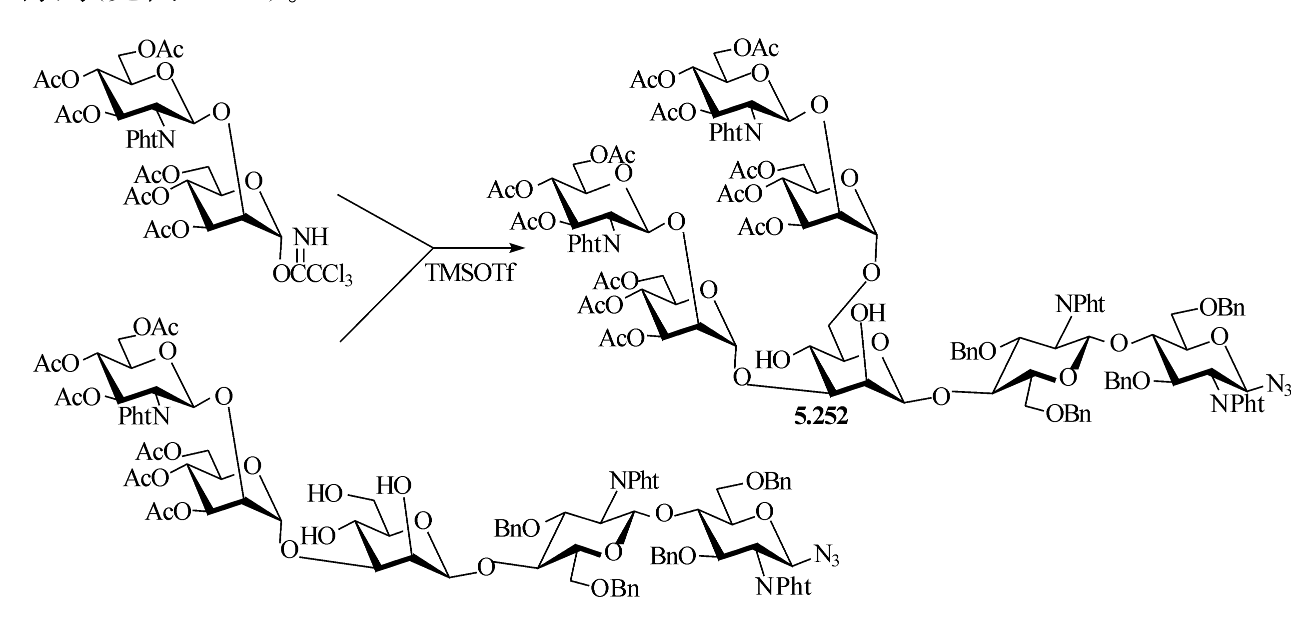


图 5.79　复杂寡糖受体的选择性糖基化

5.6.4.1　用少保护的氨基葡萄糖为受体

用硫苷 **5.254** 为受体、全乙酰化的半乳糖亚胺酯 **5.253** 为供体,偶联反应给出(1→4)-连接的双糖 **5.255**（87%),这是由于四氯邻苯二甲酸(TCP)大基团对 3-位的空间位阻作用,使得偶联反应在位阻小的 4-位发生。但是,用 L-岩藻糖亚胺酯 **5.256** 为供体与这同一受体 **5.254** 的偶联却给出 (1→3)-连接的 **5.257** 作为主产物,而(1→4)-连接的 **5.258** 作为副产物,比例为 2∶1,该研究作者认为用岩藻糖供体、三甲基硅三氟甲磺酸酯为催化剂,有利于 S_N1 类型的反应,因此对四氯邻苯二甲酸的空间位阻作用不敏感[147]。

用 2-脱氧-2 邻苯二甲酰胺-1-硫-β-D-葡萄吡喃糖苷 **5.259** 为受体、全乙酰化的半乳糖 β-氟代物为供体,在 Mukaiyama's 条件下($SnCl_2$-AgOTf)进行偶联,选择性地得到了 (1→4)-连接的双糖 **5.260** (60%)[148]。

用 4,6-苄叉基化的亚胺酯 **5.261** 作为供体、**5.262** 为受体,得到了类似的结果,给出 81%的 (1→4)-连接的 **5.263**[149],而用 2,3,4,6-四-*O*-苯甲酰基-β-D-半乳吡喃糖的苯硫苷为供体、**5.264** 为受体,给出 74% 的(1→4)-连接的 **5.265**[150]

(见图 5.80)。

图 5.80　用少保护的氨基葡萄糖为受体的选择性糖基化

一个与癌症相关连的、含 α-(2→3)/α-(2→6) 连接的唾液酸的抗原,可用少保护的氨基葡萄糖受体合成[151],首先唾液酸的供体与三糖受体偶联,选择性地得到 6-位连接的四糖 **5.266**,脱除 **5.266** 的 3″-位的保护基,得到四糖受体 **5.267**,再使含唾液酸的双糖供体与 **5.267** 偶联,就选择性地得到了 3-位连接的、含两个唾液酸的六糖 **5.268**(见图 5.81)。

图 5.81　用少保护的氨基葡萄糖为受体制备含唾液酸的寡糖

5.6.4.2　用少保护的半乳糖为受体

用少保护的半乳糖为受体,进行区选性唾液酸化和糖基化已取得很大进展,自20世纪90年代以后,又有一些新的报告。Sugata 和 Higuchi 报道了唾液酸硫甲基苷供体与 3′,4′-位为游离羟基的乳糖苷偶联,选择性的得到 α-(2→3)-连接的三糖 **5.269** (55%)[152]。用唾液酸的2-位硫烷基化的硫甲基苷供体与 3′,4′-位为游离羟基乳糖烷基苷受体偶联,也选择性地给出 α-(2→3)-连接的三糖 **5.270** (78%)[153],而 Roy 的研究组用 3,2′,3′,4′-四羟基的乳糖为受体以47%的产率,选择性的合成了 α-(2→3)-连接的三糖 **5.271**[154](见图 5.82)。

用含4,6-位两个游离羟基的双糖为受体,氨基葡萄糖溴代物为供体,偶联反应给出6-位连接的三糖 **5.272** (86%)[155], Matta 的研究组报道了双糖3,4-二羟基的受体与糖的硫苷供体偶联,选择性地得到3-位连接的四糖 **5.273** (70%)[148]。用双糖3,4-二羟基的受体与三糖硫苷供体偶联,也选择性地得到3-位连接的五糖 **5.274** (71%)[150]。用三糖2,3-二羟基受体与三糖亚胺酯供体偶联,同样得到3-位连接的六糖(58%)[149]**5.275**(见图 5.83)。

NIS-TfOH

5.269

PhSCl-AgOTf

5.270

R = p-NO_2-Phenyl

5.271

图 5.82　用少保护的半乳糖为受体进行区选性唾液酸化

AgOTf, Collidine

5.272

NIS-TfOH

5.273

NIS-TfOH

图 5.83　含少保护的半乳糖的寡糖受体的区选性糖基化

5.6.4.3　选择性脱除半乳糖一级羟基上的乙酰基的方法

还有一种选择性地脱除一级羟基上的乙酰基的方法，就是使乙酰氯与大量的溶剂如二氯甲烷和甲醇的混合物混合，通常乙酰氯在体积上只占到 1/1000～1/100，在这种条件下，一级羟基上的乙酰基能够被干净的脱除，而二级羟基上的乙酰基以及羟基上的苯甲酰基在这种条件下很稳定，而且不发生酰基的迁移现象。这种通过在酸性条件下甲醇解，在苯甲酰基存在下脱除乙酰基的方法，是首先由 Kochetkov 的研究组报道的[156]，孔的研究组成功的扩展了其应用，用来区别一级和二级羟基上的乙酰基，并且在合成阿拉伯半乳寡糖上有很成功的应用。他们制备了 2,6-位都有乙酰基取代的半乳糖，即 2,6-二-*O*-乙酰基-3,4-二-*O*-苯甲酰基-β-D-半乳吡喃糖对甲氧基苯基苷，作为关键的起始物，首先在低的酸浓度下脱除该半乳糖 6-位(一级羟基)上的乙酰基，得到 6-位为游离羟基的单糖受体，然后在 6-位分别与一个全苯甲酰化的半乳吡喃糖三氯乙酰亚胺酯和 6-*O*-乙酰基-2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-α-D-半乳吡喃糖三氯乙酰亚胺酯供体偶联，分别得到双糖 **5.276** 和 **5.277**。将 **5.276** 的对甲氧基苯基苷氧化断裂，再与三氯乙腈反应，得到双糖供

体 **5.278**；而选择性的脱除 **5.277** 的 6-位上的乙酰基，就得到双糖受体 **5.279**。使 **5.278** 与一个 6-位为游离羟基的单糖受体偶联，再在高的酸浓度下脱除 2-位（二级羟基）上的乙酰基，就得到三糖受体 **5.280**；使 **5.279** 与 **5.278** 偶联，再在高的酸浓度下脱除 2-位上的乙酰基，就得到四糖受体 **5.281**（见图 5.84）。这些受体能够在

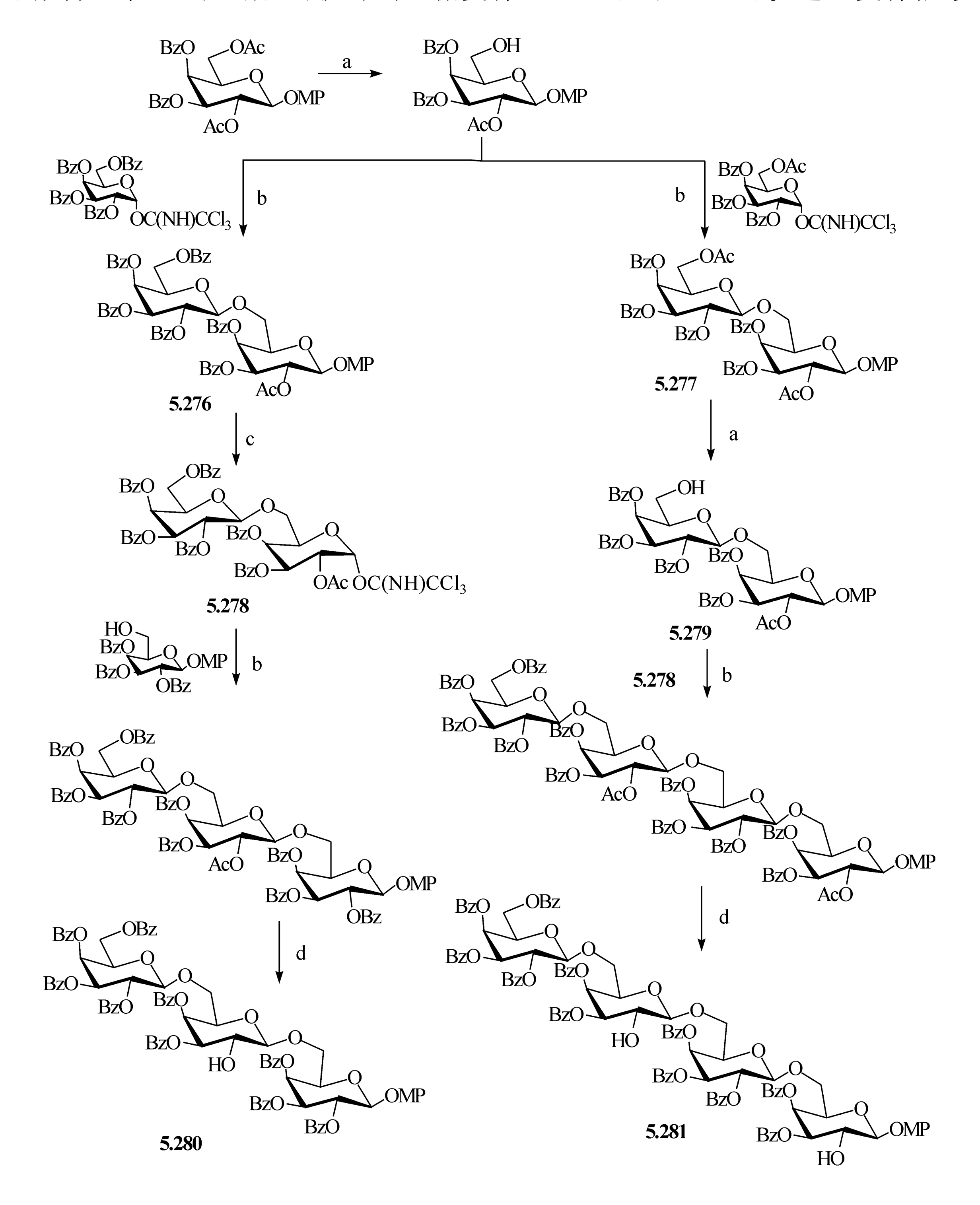


图 5.84　通过选择性的脱除乙酰基合成阿拉伯半乳寡糖

反应条件和试剂：a. MeCOCl/CH_3OH/CH_2Cl_2(1∶500∶500)，12 h，80%～90%；b. TMSOTf，CH_2Cl_2，N_2，−20℃至 r.t.，4 h，75%～83%；c. CAN，H_2O/CH_3CN，0.5 h；CCl_3CN，DBU，CH_2Cl_2，10 h，二步产率 66%；d. MeCOCl/CH_3OH/CH_2Cl_2(1∶50∶50)，产率 80%～87%

2-位与其他糖基供体如阿拉伯呋喃糖基偶联。曾盈和李爱宵等就用很简单的方法制备出了各种不同的、在2-位有游离羟基的β-(1→6)-连接的半乳寡糖受体，并在它们的2-位接上了阿拉伯呋喃糖，得到了很重要的、由β-(1→6)-连接的半乳糖骨架和α-(1→2)-连接的阿拉伯呋喃糖支链组成的阿拉伯半乳糖寡糖。例如，阿拉伯半乳糖寡糖 I[157]和阿拉伯半乳糖寡糖 II[158](见图5.85)。

图5.85 通过选择性的脱除乙酰基制备复杂的阿拉伯半乳寡糖

由以上合成阿拉伯半乳糖寡糖的合成可以看出，通过选择性地脱除半乳糖2,6-位乙酰基的制备方法，与用2,6-位为游离羟基的(少保护的)半乳糖糖基受体，进行选择性地糖基化的方法，实际上有相同的优越性，异曲同工，它们都用简单的保护基，反应路线也很简明，因此能够方便地、大量地制备复杂的寡糖。

5.6.5 通过硼络合物的中间体

用一个二芳基硼酸的化合物作为促进剂，使岩藻糖甲基苷与乙酰溴代葡萄糖在四丁基碘化铵，碳酸银存在下反应，选择性地得到了β-(1→3)-单糖基化的双糖，而用不保护的甘露糖甲基苷与乙酰溴代葡萄糖偶联，则得到3-位单糖基化及3,6-二糖基化的产品[159]。可能的机制见图5.86，在碳酸银存在下，**5.282** 在四氢呋喃中经历分子内B—C键氢解，得到二甲基苄基化合物 **5.283**，用岩藻糖苷在四氢呋喃中、在四丁基碘化铵、4Å分子筛存在下处理时，生成一个络合物，将乙酰溴代葡萄糖糖基供体及碳酸银加入到混合物中，就得到(1→3)-连接的双糖。所观察到的区选性是容易被理解的，因为糖基化要在络合物空间位阻小的B—O键部分发生(即平伏键＞直立键)。不过这个方法没有实用的价值，因为即使不通过络合物，也能得到相似的选择性。

Me Me O B⁻ O⁺ H Me Me　Ag_2CO_3 protonolysis　Me Me O B O Me Me　OMe Me O OH OH OH　Et4NI 4ÅMS　OMe Me O OH O O $Et4N^+$ B^- O Me Me glycosylation

5.282　5.283　complex

OAc O Br OAc AcO AcO + Ag_2CO_3　OMe Me O OH OAc O OH O OAc AcO AcO

图 5.86　用不保护的岩藻糖苷通过硼络合物的中间体的糖基化

5.6.6　由不保护的糖苷进行选择性的保护

由不保护的糖苷,以一锅煮的方式使 3-位和 6-位上不同的保护基,由杜宇国和孔报道[160,161]。例如,在此方法中,甘露糖的烯丙基苷经历三个连续的反应:①用三苯甲基氯、催化量 4-二甲基胺-吡啶（DMAP）在吡啶中与甘露糖的烯丙基苷于 80℃条件下反应,选择性地在 6-位三苯甲基化;②用叔丁基二甲基氯硅烷

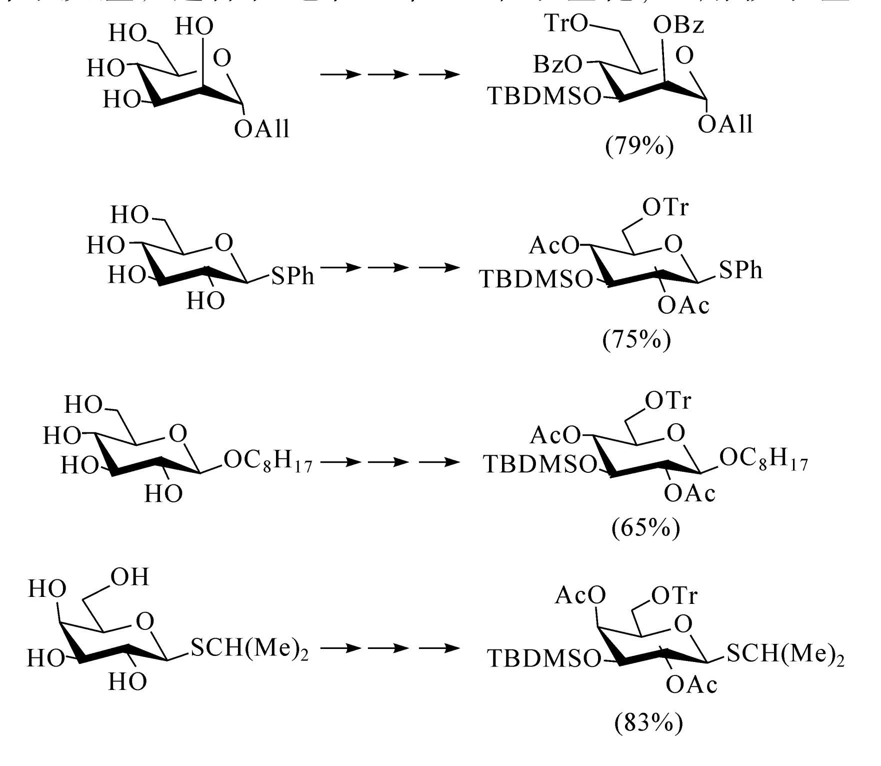


图 5.87　不保护糖苷的选择性保护

(TBDMSCl)及咪唑在室温下使3-位选择性地硅烷化;③在2-位和4-位用苯甲酰氯在50℃进行苯甲酰化。经柱层析后得到产物(79%),这个方法对葡萄糖苷和半乳糖苷同样有效。图5.87描述了相应的3,6-二取代化合物的制备,根据所用条件的不同,硅烷基及三苯甲基可分别移除或同时移除。因此,用这个方法可以制备3,6-位糖基相同或不同的寡糖。一些重要的有生理活性寡糖如香菇多糖的片段、植保素激活剂六糖及*N*-连接多糖中的甘露寡糖都可以用这个方法合成。

5.6.7 小结

用不保护或少保护的葡萄糖、甘露糖、鼠李糖为糖基受体,经由糖原酸酯的生成与重排,能进行高区选、高立体选地寡糖的合成,由于只用单一的酰基保护基,使保护及脱除保护的过程大大简化。3,6-支化的葡萄寡糖、3,6-及2,6-支化的甘露寡糖、各种连接的鼠李寡糖都可以用这种方法便捷地合成。用少保护的氨基葡萄糖及少保护的半乳糖为受体,也能得到很好的结果。对甘露糖、葡萄糖和半乳糖,都是6-位的羟基活性最高,其次为3-位羟基,2-位与4-位的羟基活性偏低。对鼠李糖,是3-位羟基活性最高,2-位与4-位的羟基活性偏低。由于液相合成在制备寡糖中仍有重要应用,用不保护或少保护糖基受体的方法在液相合成中的优势令科学家瞩目。把这个方法与已经报道的、行之有效的方法相结合,就能使寡糖的合成更快捷、更有效,上一个新的台阶,从而更方便地提供重要的生物样品,促进糖生物学、医药学的发展。

5.7 寡糖的固相合成

5.7.1 概述

众所周知,在三大类生物分子(蛋白质、核酸、寡糖多糖)中,糖的多羟基特性及端基异构现象使得寡糖多糖的合成远比多肽和寡核苷酸的合成困难,20世纪70年代以来,多肽[162]和寡核苷酸[163]的合成,相继实现了固相化、自动化,并有商品合成仪器问世,能快速高效地提供纯的样品。近年来对于化学结构明确的寡糖的需求一直在上升,而这些复杂分子的合成仍然是项费时的工作,仅有一些专门的实验室才能够做到。可以料想,自动寡糖合成仪的发明也将同样对糖生物学研究产生深远的影响,也是糖化学家、糖生物学家孜孜以求的梦想。固相合成容易使合成趋于自动化,本节将主要探讨寡糖的固相化学合成。

我们将首先从寡糖固相合成的策略谈起,紧接着讨论用于寡糖固相合成的聚合物载体以及连接糖和聚合物的连接臂,然后探讨用于寡糖固相合成的保护基以及糖基化的试剂,随后是“连珠”分析方法的描述。然后通过广泛回顾一些复杂寡糖在聚合物载体上制备事例,对一些不寻常或较难结构的组装过程进行简短的描述。

5.7.1.1　寡糖固相合成的优越性

固相合成每一步在完成后不需分离,只要简单的冲洗树脂,就能除去过量的反应试剂,这大大简化了分离纯化的过程。众所周知,在寡糖合成中柱色谱分离纯化是必不可少的步骤,也是最费时、极需要耐心的细致的工作。省去色谱分离会大大提高寡糖合成的效率,也使得固相合成模式趋于自动化。另外,由于加入大大过量的液相试剂,使得固相上的反应基的反应趋于完全,总的来说,提高了产率。

5.7.1.2　寡糖固相合成中一些关键问题

1）合成策略的选择。将增长的糖链还原端连接在载体上还是将非还原端连接在载体上。

2）聚合物和连接物的选择,它们必须在合成过程中所有反应条件下都是惰性的,并且在需要的时候能高效顺利地从载体上断裂。

3）保护基团的选择。

4）高效、选择性糖基化反应。

5）在树脂上直接对糖进行分析的分析手段。

寡糖固相合成的各个方面在以前已经有过综述[164],这里将在总结以前工作的基础上结合近年来的新进展对寡糖固相合成做全面的论述。

受到肽的 Merrifeild 固相合成法的启发,固相合成寡糖的先导工作在 20 世纪 70 年代得到了开展。Fréchet 和 Schuerch 首先报道了在固相载体上合成三糖[165],以后,相继有别的研究组也进行了寡糖固相合成工作方面的报道[164]。这些早期的尝试探索了许多与固相寡糖合成有关的基础问题,其中包括不同的合成策略(供体键连或受体键连)、不同固相载体(可溶性和不溶性)、不同的连接臂以及多种糖基化试剂等。如今这一领域的许多进展都是基于 30 多年前发展起来的概念,这也是本文讨论寡糖固相合成的基本框架。

但是在此之后由于缺乏用于固相载体上的可靠有效的糖基化试剂和分析方法,使得这一领域的发展停滞了数十年。更高选择性和反应性的糖基化试剂的发现,以及更多的、可用的保护基的发现和更先进的分析技术等在寡糖液相合成研究中取得的一些进展,都为寡糖固相合成带来了曙光。

5.7.2　合成策略

20 世纪 90 年代液相合成寡糖取得的重大进展再次激起了人们对寡糖固相合成的兴趣。各种保护基策略的应用,以及糖基化试剂选择性、反应性的不断提高为固相合成复杂寡糖打下了基础。糖基供体与糖基受体连接产生一个新的糖苷键,是任何寡糖合成的核心问题。当第一个糖单元的非还原端通过连接基团连接到聚

合物载体上，相当于糖基供体被固定了，这属于供体连接策略；相反，糖基受体通过异头碳位置被固定在载体上则称为受体连接策略；还有一种所谓双向合成策略，即键连到聚合物载体上的糖单元在需要的时候既可以作供体，也可以作受体，可以分别从还原端和非还原端两个方向增长糖链[166]（见图 5.88）。

供体连接策略:

移除保护基，重复偶联

受体连接策略:

移除保护基,重复偶联

双向连接策略:

移除保护基,重复偶联

移除保护基,重复偶联

图 5.88 寡糖固相合成的三种策略

5.7.2.1　糖基供体连接载体的糖基化策略

Danishefsky 与其合作者通过烯糖组装法合成寡糖就是应用供体连接策略[167]。第一个烯糖单体通过 6-*O*-苯基硅烷连接臂连接到聚合物载体上，再用过氧化丙酮(DMDO)处理就可以将烯糖的双键转变为相应的 1,2-缩水内醚键，于是形成了与载体连接的糖基供体，在氯化锌的催化下，此载体连接的糖基供体与溶液状态下的烯糖受体反应，选择性地得到想要的 β-糖苷，重复上述过程可得 β-(1→6)连接的四糖，最后用四丁基氟化铵(TBAF)断开连接物，得到游离的四糖(见图 5.89)。

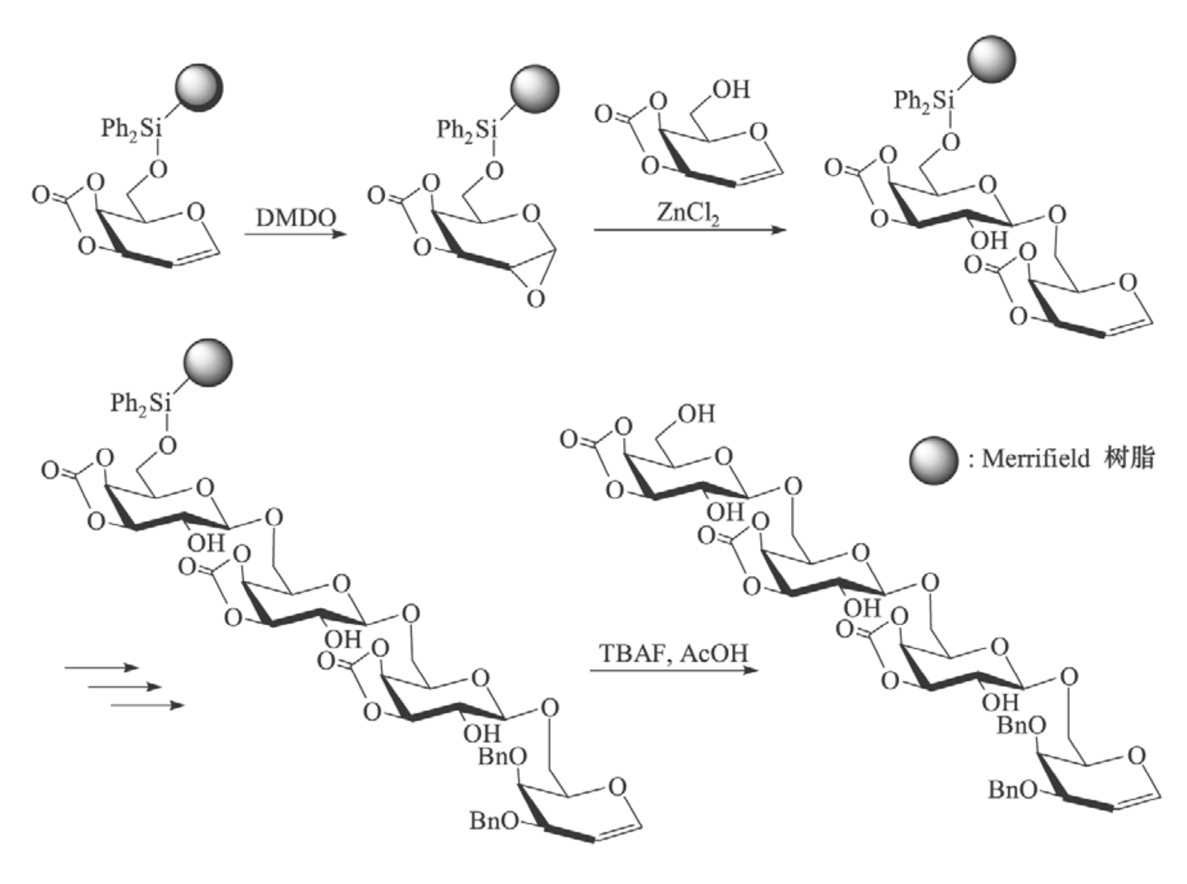


图 5.89　糖基供体连接载体的固相合成

供体连接策略的致命缺点是糖基化过程中存在着许多副反应，它们能导致链增长的终止，总产率的降低也是由此引起。

5.7.2.2　糖基受体连接载体的糖基化策略

糖基受体固定在固相载体上，就可以将容易发生副反应的糖基供体加入量大大增加，以尽量提高偶联的产率，而一些无关的副反应产物可以在每次偶联后洗去。正是因为这一原因，受体连接的糖基化策略在寡糖固相合成上应用最广。Krepinsky 和合作者就是利用这一策略在可溶性聚合物载体上合成了三糖[168]。首先，使糖的亚胺酯与聚乙二醇-二甲苯的醇(HODOX-PEGM)偶联，使聚合物载体封闭住还原端，得

到 **5.284** 然后脱除 4-位酰基，就得到一个与载体连接的糖基受体 **5.285**，再使此糖基受体与一个双糖的亚胺酯供体偶联，就得到三糖 **5.286**（见图 5.90）。

HODOX-PEGM
DBBOTf
4Å MS，-45℃
AcO BnO OBn O NPhth O CCl3 NH
AcO BnO OBn O NPhth ODOX-PEGM
5.284
DBU
MeOH
HO BnO OBn O NPhth ODOX-PEGM
5.285
BnO BnO BnO OAc O O BnO OBn O NPhth O CCl3 NH
DBBOTf
4Å MS，-45℃
5.286

图 5.90　糖基受体连接载体的固相合成

5.7.2.3　双向策略

双向策略是一个从两个方向使寡糖增长的方案。首先将糖基供体通过非还原端某个位置连接到聚合物载体上，这样既可能具有受体功能，又可能具有异头碳供体功能，能保证链从两个方向增长。潜在的供体部分一开始作为糖基受体存在于糖的还原端，它必须在受体偶联、分支增长的条件下完全稳定，这些使得这种方法特别适合支化结构的合成。Ogawa 及其合作者采用此策略合成了一个三糖，展示了此方法的这一特点[169,170]。首先，在 4-位为游离羟基、1-位为硫苷的葡萄糖的 C-6 连接上丁二酸，得到 **5.287**，再与聚合物上的氨基缩合，得到 6-位与聚合物连接的葡萄糖硫苷 **5.288**，它能首先作为受体与一个糖的亚胺酯供体偶联，得到一个连接在聚合物载体上的双糖硫苷 **5.289**，此时再将其作为供体，在促进剂的活化下，与另一个糖基受体偶联，就得到了三糖 **5.290**（见图 5.91）。

5.7.2.4　其他策略

（1）封堵副产物（Cap-Tag）的策略

在寡糖固相合成过程中，中间反应物都不过柱分离，而其中的每一次反应后，都避免不了存在没有完全反应的羟基，这些羟基将在后面的反应中继续反应而生

成一些副产物，这对最后的产品提纯是个严重的问题。为了解决这一问题，Cap-Tag 法被引入到寡糖固相合成当中。此法原理如图 5.92 所示。当偶联后生成的寡糖链再进行偶联时，既能得到需要的产物双糖（图中用一个圆圈连着一个方块表示，即块⁻圈），也还有部分未反应的单糖存在。继续进行偶联反应，然后与载体分离，

图 5.91　具有供体与受体功能的糖基连接在同一载体的固相合成

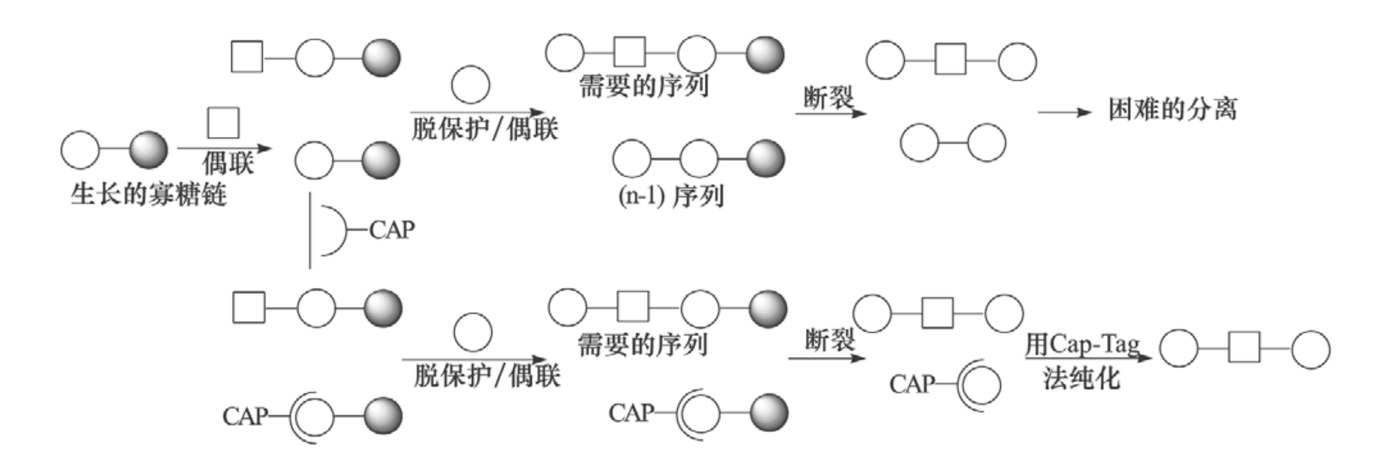


图 5.92　用 Cap-Tag 法的示意图

由前者得到三糖(圈-块-圈),而由后者只能得到不需要的副产物双糖(圈-圈),要将产物与副产物分离,工作量还很大。如果用封禁试剂将副产物上的羟基罩住,则它无法参与接下来的偶联反应,被罩住的副产物在脱除封禁试剂后,很容易与产物分离。

应用 Cap-Tag 法必须注意以下几个方面:①封禁试剂必须要能与上一步没有糖基化的羟基发生反应;②封禁试剂与羟基之间所形成连接必须在后面合成过程所有条件下是稳定的;③封禁基团要与反应中所用的保护基互不影响,所以往往需要有不同的标记物;④封禁试剂必须有独特的方法使得它能很容易的与最终产物分开。

在符合以上几个标准的条件下,已被用作寡糖固相合成的几种封禁试剂[171],如图 5.93 所示。

A-Tag　F-Tag　C-Tag　B-Tag

图 5.93　用于寡糖固相合成的几种封禁试剂

(2) 负载-释放-再负载(load-release-reload)策略

固相寡糖合成的最难解决的问题之一就是生成的化合物往往是异构体,尤其是在构建 1,2-顺式糖苷键时,这种现象更是经常发生。在没有找到更好控制糖基化反应立体专一性之前,可以采取一些妥协的办法。例如,将异构体混合物从树脂上解下来,经提纯后再将所得较纯中间体键连到树脂上去,使其以尽量纯的形式进一步继续反应。但是这种方法所要求的树脂连接物系统与糖必须容易建立连接,并且断裂连接也容易。Boons 曾经选用聚苯乙烯基硼酸作为载体展示了这一策略[172]。笔者认为,与其说这也是一种策略,倒不如说是不得已而为之,这里充分暴露了固相合成的弱点。因为一上一下,固相合成的优越性已经荡然无存了。

5.7.3　用于固相合成的聚合物载体

5.7.3.1　不溶解性载体

聚合物载体的选择对于整个的合成策略,试剂以及反应条件的选择都有着很大的影响。选择一个特殊的载体时,它是否可得以及价格因素都是必须考虑的。大部分用于固相合成的载体都是 Merrifield 树脂(聚苯乙烯 polystyrene,含有 1% 交叉连接的二乙烯基苯),因为它负载容量高,适合各种反应条件,耐用,并且价格低廉。但是它仅能在二氯甲烷、四氢呋喃、二甲基甲酰胺及二氧六环等一些反应溶剂里有较好的溶胀作用,使得反应物容易到达反应位点发生反应,而这样相对较窄的可选溶剂范围限制了这种常用树脂适用范围。但是目前为止,大多数固相合成的报道还都是在 Merrifield 树脂上进行的。

通过嫁接聚乙二醇(PEG)链到聚苯乙烯骨架上，提高了聚苯乙烯和极性较大溶剂的兼容性。这种载体叫 TentaGel，它甚至在水中也表现出理想的溶胀特点[173]，但是负载容量较低(0.2～0.3mmol/g)，价格也比较昂贵。近年来，较高负载容量的聚苯乙烯-聚乙二醇(PS-PEG)聚合物(例如，ArgoGel，0.4～0.6mmol/g)已经用于寡糖固相合成[174]。

Merrifield树脂

TentaGel

POEPOP

SPOCC

POEPS-3

图 5.94　几种用于固相合成的不溶性载体

Meldal 等研究出一种以 PEG 为基础的树脂,负载容量和溶胀特性在很多种溶剂中都有提高,它通常被用于酶和化学反应。这种树脂含有一级和二级(POE-POP)醚或者只有一级(SPOCC)醚连接[175],它们分别通过 PEG 和环氧化乙烷或环氧丙烷阳离子共聚合得到。还有一种新型树脂叫 POPES-3[176],是由对乙烯基苄基取代的 PEG 树脂,它聚集了 TentaGel 型和聚醚树脂的特点,与传统的 PS 和 TentaGel 型载体相比,它具有较好的溶胀性并适合 HR-MAS 核磁等连珠分析法的应用(见图 5.94)。

最近有了树脂对反应速率影响的专门研究[177],膨胀率对树脂的化学微环境有着关键的影响,也决定了它的反应性[178]。需要进一步研究的就是怎样在更广范围的偶联条件下发挥它们的承载作用。

玻璃载体(CPG)通常用作 DNA 的自动合成,在以三氯乙酰亚胺酯作为供体的寡糖合成中用它作为固相载体也比较成功。与聚苯乙烯相比,CPG 仅仅是表面的功能化,所以它不需溶胀,适用溶剂范围很宽。但由于它易碎,操作起来比较麻烦,而最不好的一点是它与糖合成中所用的硅醚类保护基不相容。根据负载容量不同,目前有负载容量为 30～35μmol/g 的氨基化的 CPG[179]和 0.3 mmol/g 的巯基丙基化的 CPG[180]。

5.7.3.2 可溶性载体

在研究中,往往需要对反应进行许多的拓展,才可以将液相合成的有用结果用于不溶性载体的固相合成。可溶性聚合物载体则兼有它们各自的优点,因为所有的化学转变都是在均相里进行的,而每一步反应后,仅仅通过将沉淀的聚合物过滤出来,即可除去所有过量的试剂,并且在反应中不需要太多过量的反应试剂。在分析监测方面,也具有方便、快捷等液相反应的优点。它的潜在缺陷是在沉淀过程中物质的丢失,尤其是在合成大的结构时,导致较低的总产率。另外,限定温度范围是在−45℃以上,以防止载体可能出现沉淀。尽管如此,聚乙二醇为基础的可溶性聚合物(MPEG),已经在寡糖合成中被广泛应用[181,182]。

最近,一种多分散、可溶性、超支化的聚酯(hyperbranched polymer)被用作双糖合成[183,184],这种载体是由季戊四醇和 2,2-二羟基甲基丙酸一步反应制得,它在大多数非质子传递溶剂中显示出高的溶解性,而通过甲醇能使其定量地沉淀出来,或者通过大小排斥色谱柱将其分离。最有趣的是用碱水处理可以使它快速降解,最后的产品可用通过水解载体,然后用有机溶剂提取获得。后来 Boons 又报道了一种高分子量聚乙二醇衍生物作载体的寡糖合成,其中 bPEG-4 (M_w = 10 000 Da) 比传统的聚乙二醇(M_w = 5000 Da) 载体只是增加承载容量,而用 bPEG-8 (M_w = 40 000 Da) 就可以结合纳米过滤技术来方便提纯[185](见图 5.95)。

图 5.95　用于固相合成的可溶性载体

5.7.4　用于固相合成的聚合物连接臂系统

连接物也可以被看作是连接到聚合物载体上的保护基,所以所有用在糖合成上的保护基,在原则上都可以用作连接物。被选择作为第一个单糖连接到固相载体上的连接物至关重要,它的化学性质影响着合成过程中所有保护基和偶联操作。选择连接物是一项重要的决策工作,本着与所有临时保护基互不干扰的原则,它需要在反应过程中稳定,并且在断裂时不损坏产物。

5.7.4.1　硅醚类连接物

硅醚作为临时保护基团被广泛用于寡糖合成。虽然硅烷基的连接物妨碍了硅醚类临时保护基的使用,但是它的选择性和高的断裂产率使得这类试剂成为比较吸引人的连接物。Danishefsky 就展示了以硅醚为连接臂,烯糖衍生物为供体,供体连接载体策略的固相寡糖合成。最初使用二苯基芳硅烷,但它在后面的反应中太不稳定,后来被更加稳定的二异丙基芳硅烷所代替。硅烷连接物后来也有和其

他的糖基化试剂联合使用的例子[186,187]，这些试剂有硫代糖、异头碳氟化物、三氯乙酰亚胺酯、亚砜等。

5.7.4.2 酸和碱不稳定的连接臂

酸不稳定连接臂通常用于肽的固相合成，这些连接物中，许多也已被用于寡糖的固相合成。Selva 等用氨基化的 Rink 树脂制备了一种双糖库[188]。Hanessian 为了制备具有不同保护基的单糖，以苄叉基缩醛型连接物作为临时保护基，将糖连接到 Wang 的醛树脂上[189]。Crich 在合成 β-连接的甘露糖时，曾想将 Wang 的醛树脂上苄叉基缩醛型连接物系统，作为保护基控制糖基化的立体化学，后来由于生成苄叉基的产率低，而改用聚合物硼酸酯连接物系统，作为控制立体化学的保护基，并且获得了成功，得到了高立体选择性产物[190]。Peri 在研究锡化物调节糖的酰化反应区域选择性时，用了三苯甲基氯连接物[191]。以上这些连接物很容易用三氟乙酸（TFA）将其断裂下来。Ogawa 报道了用酸不稳定 Wang 树脂连接物合成聚氨基乳糖，这一连接物可以忍受活化糖基三氯乙酰亚胺酯时，所用催化量三甲基硅三氟甲磺酸酯的温和酸性，最后可用三苯甲基硼四氟化物（$TrBF_4$）断裂它，从树脂上脱下寡糖[192]。Wang 树脂可以从原有连接物的一边连接一个二氢吡喃，再连接糖到树脂上，用对甲苯磺酸吡啶盐（PPTS）在提升温度时，可以定量地从树脂上脱下糖[193]。最近，将最初用在肽合成上的三烷氧基苯胺（BAL）连接臂，用于连接氨基糖到载体上。

通常用作脱氧核糖核酸（DNA）自动合成的、碱不稳定的琥珀酰基连接物，早期曾用在可溶性载体寡糖合成上[194]，它被用来提高聚氨基乳糖的合成效率，还被用于氨基化的 TentaAGel 和聚苯乙烯（PS）载体上的双糖制备[192]，用氨水处理可以实现寡糖从树脂上的脱落。此外，一种以 9-羟甲基氟-2-琥珀酸为基础的连接物被用在可溶性载体上合成双糖，2% 的三乙胺即可切断它和树脂的连接[195]。Meldal等发现肽键连的 POEPOP 树脂通过羟甲基苯甲酰基（HMBA）连接物能被高效地糖基化，断裂可以通过甲醇钠实现[175]。Schmidt 研究组引入了醚型连接物，通过低浓度的甲醇钠便可以断裂[196]，后来对其进行了改进，使得合成的寡糖从树脂上脱落下来后，异头碳带有一个苄基连接臂，它可以从糖上脱下，以便进一步活化后继续糖链的延伸或生成缀合物[197]，接着该组又开发了一种以邻硝基苯氧乙酰基为基础的连接物系统，用温和的碱便可以断裂。最近该研究组又开发了一种带有对甲氧基连接臂的苯甲酸酯连接物和甲酸酯连接物，后者与 Boons 早些时候在合成 Le^x 时用的连接物系统类似[198]，用甲醇钠断裂。Toth 将一种新的连接物 Dde 用于寡糖固相合成，2% NH_2NH_2-DMF 便可以将糖从树脂上脱下来，此连接物可以重复利用[199]。最近，Radmann 将 TAL 引入寡糖固相合成，这种连接物可以用肼的四氢呋喃溶液断裂[200]（见图 5.96）。

Sugar—O—R—Si—R3

硅醚连接物系统

Rink树脂连接物系统

硫糖苷连接物系统

BAL连接物系统

三苯甲基连接物系统

n=～110或～260

DOX-MPEG连接物系统

ArgoPore

琥珀酰胺有关的连接系统

Wang树脂连接物系统

O-NBE有关的连接物系统

DOX-苯甲酰基连接物系统

Grubbs催化剂

乙烯

Sugar—O

烯键连接物系统

NIS/TMSOTf

MeOH

Sugar—OMe

烯键连接物系统

苯氧基乙酸酯有关的连接物系统　　TAL连接物系统

Dde连接物系统　　琥珀酰基连接物系统　　醚类连接物系统

图 5.96 用于寡糖固相合成的连接物系统

5.7.4.3 硫代苷连接物

硫代苷连接物也被许多研究组成功地用于寡糖固相合成。Schmidt 应用这种方法以 0.15～0.3mmol/g 的负载容量在 Merrifield 树脂中制备了 α-甘露寡糖，通过丁二酰亚胺基溴对硫代苷的活化，再与二叔丁基吡啶(DTBP)和甲醇反应脱下所合成的寡糖[201]。Kahne 用对羟基硫酚作为连接物合成了寡糖，所用连接物可以被 TFA 从树脂上解下[202]。

5.7.4.4 氧化断裂连接物

氧化是一种快速，选择性的脱去保护基的方式。Fukase 设计了一个与对甲氧基苄基相关的可氧化离去的基团[203]，为了克服基团自身的酸不稳定性，引入了酰基使其成为酸稳定保护基。在树脂中的此保护基可以通过 2,3-二氯-5,6-二腈基-1,4-苯醌(DDQ)的氧化与树脂断开。

5.7.4.5 氢化断裂连接物

Krepinsky 首先引入 α,α′-二氧二甲苯基(DOX)连接物与可溶性聚乙二醇载体构成的连接物系统合成了 α-(1→2)连接甘露五糖。这种连接基团对路易斯酸稳定，通过氢解还原，糖可以游离出来[204]。Whitfield 组应用 MDOX 合成了葡萄三糖，提高了反应产率[205]。这个小组最近对 *N*-乳四糖的合成研究，又一次显示

了利用 DOX 功能化的聚乙二醇作为固相合成载体在纯化上的优越性[206]。Chan 等描述了一种与低分子量的聚乙二醇载体(8～20 乙二醇单位)合用的连接物系统,它是对羧酰胺苄基苷,与 DOX 很相近,通过氢解便可获得游离的还原糖[207]。

5.7.4.6　光断裂连接物

几乎所有的用于固相合成寡糖的连接物系统都会影响糖保护基操作条件,针对这一缺点,人们引入光断裂连接物到化学寡糖合成上。Nicolaou 将光不稳定的邻硝基苄醚(*o*-NBE)连接物应用到构建支化糖结构上[208,209],由于光断裂一级邻硝基苄醚连接物的过程非常慢,并且不完全,Fraser-Reid 基于一级邻硝基苄醚连接设计了一个新的连接系统,并用于甘露三糖的合成[210]。

5.7.4.7　链烯置换断裂连接物

对最理想的连接物的要求,不仅要求连接物在合成过程中完全稳定,在最后一步能够高效地从树脂上断裂下来,而且可以在将它除去后,寡糖能够发生缀合或进一步的糖基化反应。Seeberger 研究组探讨了这一方法[211],第一个糖通过糖苷键连接到辛烯二醇化的 Merrifield 树脂上(0.65 mmol/g 负载容量),辛烯连接物可以在 Grubbs 催化条件下与乙烯发生链烯交叉置换,然后得到正戊烯基糖苷,这一片段可以在 Fraser-Reid 条件[212]下作为糖基供体,而如果用臭氧分解断裂正戊烯基则生成末端醛基,它可以通过还原氨化以形成新的糖缀合物。后来该研究组还将辛烯连接物应用在 β-(1→6)连接的葡萄三糖固相合成上[213]。为使辛烯连接物适合糖基供体,将其双键转变为相应的二溴代化合物,这样就与硫代供体活化所需丁二酰亚氨基碘相容。反应结束后,消除二溴又得到双键,再用 Grubbs 催化剂和乙烯便可断裂得到所要的寡糖[214](见图 5.97)。

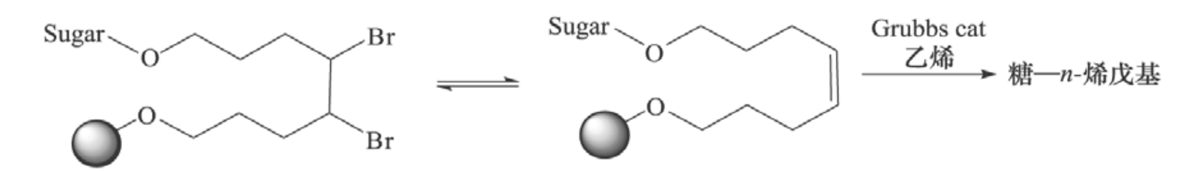


图 5.97　用辛烯连接物的固相合成

后来 Schmidt 也报道了采用链烯作为连接物,并分别通过 Grubbs 催化剂作用下关环置换[215]和丁二酰亚胺基碘/三甲基甲磺酸酯来断裂连接物[216]。最近,为使此连接物适用于含叠氮基保护的糖,Seeberger 组又筛选出一种合适的催化剂[$(H_2Imes)(3\text{-Br-Py})_2(Cl)_2Ru=HPh$]来断裂此连接物[217]。

5.7.5　用于固相合成的保护基

合成寡糖尤其是合成复杂支化寡糖时,必须有细致的合成方案和正确的保护

基的选择。在糖的众多的羟基上进行有选择的反应,就需要各种正交的保护基团,以便对特别的官能团进行选择性操作。永久性保护基被用于那些在合成过程中没有操作的羟基上,临时保护基则被用于后一阶段需要继续连接的位置。

5.7.5.1　苄醚类

除了极少情况下以外,苄基在固相寡糖合成中是作为永久性保护基的,最后可以催化氢化脱去。MPEG-DOX 及类似的可溶性载体可以和苄基一起脱去。在苄基苯环的邻对位附加一些基团可以使其具有一定的选择性。

对氨基苄基类[218]:例如,对三甲基乙酰胺基苄基(PAB),酸稳定,用 2,3-二氯-5,6-二氰-1,4-二苯醌氧化除去。

对叠氮基苄基(Azb)和对叠氮基间氯苄基(ClAzb)[219]:氧化断裂,在酸性环境下稳定,转化为氨基正离子后便可通过氧化选择性的离去。

对卤基苄基[220]:与苄基一样稳定,经过钯催化氨化后很容易就被质子酸或路易斯酸除去[221],后来 Wong 引入了纳米钯使得苄基从树脂上选择性地脱下成为可能[222],改成卤素取代基,又可以增加此类基团的选择性。

3-碘-4-甲氧基苄基(IPMB)[223]:10% 三氟乙酸/二氯甲烷脱除。

以上所有新的苄基保护基,在液相寡糖合成中能作为临时保护基,被选择性脱除,它们也已经在固相合成复杂寡糖和支链糖结构中,作为临时保护基得到应用。

5.7.5.2　碱不稳定保护基

乙酰基(Ac)、苯甲酰基(Bz)和三甲基乙酰基(Piv)保护基:作为具有邻基参与基团功能的保护基,被广泛用于寡糖固相合成。用过量的甲醇钠即可脱去,在很短时间内能定量地得到游离羟基[224]。三甲基乙酰基(Piv)作保护基偶联时没有酰基迁移和原酸酯现象,脱保护可以用甲醇钠。在可溶性聚合物载体上,也有报道用 1,5-二氮双环[5.4.0]-十一-5-烯(DBU)[168]或 Hünig 碱[207]的,还有用胍[225]和盐酸[214]的。

氯乙酰基(CA):可以在甲氧基乙醇中用硫脲脱去[210]。

苯氧乙酰基:在 CPG 上合成寡糖时用过量的胍反复处理便可脱去[180]。

乙酰丙酯(Lev):作为保护基可以促进 α 选择性,脱保护用甲醇钠[192],乙酸缓冲的肼也可以将其选择性脱去,能和 9-芴-甲氧基酰基(Fmoc)在固相合成上联用[226]。

三氯乙氧基酰基(Troc)[203]:可用甲醇钠脱去,在活化锌相对温和的条件下也可以脱去[227]。

9-芴-甲氧基酰基(Fmoc):很早就在肽合成里作为氮保护基,最近在寡糖固相合成里也得到了广泛应用[226],可用 20%三乙胺脱去[228],肼和乙酸的二氯甲烷/甲醇溶液也可以将其脱去,而对保护基乙酰丙酯(Lev)没有影响。

邻苯二甲酰基(Phth):只有这一氨基保护基现在被广泛用于寡糖固相合成,缺点是强碱条件下部分分解[164]。另外,它在 C-2 位时会降低 C-3 位羟基糖基化速率[229],以氨基甲酸酯形式存在的 N 保护基三氯乙氧基酰基(Troc)则避免了这些缺点,糖基化产率比相应用邻苯二甲酰基保护的高[230]。

N-三氟乙酰基[188]:用氢氧化锂(甲醇-四氢呋喃)脱保护。

二硫琥珀酰基(Dts)[175]、叠氮基[175]和芳硫氨基也能作氨基保护基。

5.7.5.3　酸不稳定保护基

由于偶联环境经常是酸性的,所以酸不稳定保护基比碱不稳定保护基用得少,以下列出应用这类保护基以及脱保护试剂的例子。

二甲氧基三苯甲基(DMT)[231]:2%二氯乙酸(CH_2Cl_2)脱除。

三苯甲基(Tr)[201]:4%TFA(CH_2Cl_2)脱除。

4,6-苄叉基[204]:60%乙酸脱除。

乙氧乙醚[232]:催化量的对甲苯磺酸脱除。

四氢吡喃[233]:冰醋酸(THF)脱除。

1-甲基-1′-环丙烷基甲基(MCPM)[234]:10% TFA/CH_2Cl_2 脱除。

5.7.5.4　硅醚保护基

硅醚保护基离去方便,所用的去除条件一般不影响其他保护基,所以是很受欢迎的一类临时保护基,以下列出的是用在固相寡糖合成上的这类保护基以及脱保护试剂。

叔丁基二甲基硅醚(TBDMS):氟化氢/吡啶脱伯羟基保护基[184]、氯化氢/甲醇脱伯羟基保护基[235]、四丁基氟化铵(TBAF)脱仲羟基保护基[211]。

三异丙基硅醚(TIDS):四丁基氟化铵(TBAF)脱伯羟基保护基[211]。

叔丁基二苯基硅醚(TBDPS):氟化氢/吡啶[207]脱除。

三乙基硅醚(TES):氟化氢/吡啶[225]脱除。

5.7.5.5　其他保护基

除了上述几大类保护基以外,为满足高度支化的寡糖结构合成的需要,其他一些互不干扰的特殊保护基团也得到了开发。

烯丙基醚保护基[236]:用 Ir{(COD)[PCH_3Ph_{22}]}PF_6 脱除。

硼二酯[237]:水解脱除。

4-叠氮基-3-氯苯基(ClAzb)[218,238]:用三苯基磷还原后,在酸性或氧化下脱除。

5.7.6　用于固相合成的糖基化试剂

在固相合成寡糖领域, 由于缺少特效的糖基化反应,曾经使得固相合成缺乏

吸引力,而在液相上新发现的糖基化试剂,应用到可溶性载体上得到好的结果,重新激起了人们对寡糖固相合成的兴趣。

5.7.6.1　糖基三氯乙酰亚胺酯

糖基三氯乙酰亚胺酯由于其高的反应活性和选择性,在液相合成寡糖中应用极其成功,这些供体在催化量的三甲基硅三氟甲磺酸酯作用下,在非常温和的条件下便可活化。Krepinsky 于 1991 年报道了成功运用三氯乙酰亚胺酯糖基供体,在可溶性聚乙二醇载体上合成双糖的例子[239]。

5.7.6.2　糖基亚砜

在 Lewis 酸催化下,异头碳位置的糖基亚砜具有很高的糖基化活性。−78℃下,用三氟甲基磺酸酐引发反应,能与空间位阻较大的受体连接。Kahne 应用这类糖基供体合成了寡糖[202]。

5.7.6.3　1,2-缩水内醚糖

1,2-缩水糖很容易从烯糖转变得到,用它很容易形成各种糖苷键连接。烯糖组合法是供体连接在载体上进行寡糖合成的策略的基础,与载体键连的烯糖通过过氧化丙酮(DMDO)的氧化作用转变位为相应的缩水内醚糖[240]。虽然在 20 世纪 90 年代烯糖组装法应用于寡糖固相合成曾经受到质疑,但现在已经很成功地得到了应用。

5.7.6.4　硫代苷

硫代苷很容易从糖的乙酸酯或 1,2-缩水内醚制得,它也常被用作糖基供体,可以大量制备,室温下也可以保存很长时间,可被一些亲硫试剂选择性地活化[241]。如二甲基(硫代甲基)锍三氟甲基磺酸(DMTST)、甲基三氟甲基磺酸酯、丁二酰亚胺基碘/三氟甲基磺酸等。高的 α-/β-选择性使其广泛用于固相合成,缺点是固相上的硫代苷供体能使催化剂中毒。硫代苷在液相和固相寡糖合成上都已成功得到应用,糖基二硫代物作为糖基供体也得到了探索[242]。

5.7.6.5　卤代糖

卤代物作为糖基供体需要重金属催化,使得它很难用在固相载体上。然而氟代岩藻糖由于其出众的产率和选择性,被用于可溶性聚乙二醇载体的寡糖合成。它与氨基葡萄糖受体位阻较大 4-位羟基反应,α-/β-选择性可达 80/20[243]。另外也有将碘代糖用于固相寡糖合成的,不过产率和反应速率都明显不如液相反应[244]。

5.7.6.6 正戊烯基苷

Fraser-Reid 组研究了正戊烯基苷(NPG)作为糖基化试剂在液相合成中应用,它开拓了一种异头碳的修饰形式和新的连接物连接形式[245]。现在这些应用已被拓展到固相合成领域,它能达到 90%的偶联产率和高的 α-/β-选择性。

5.7.6.7 糖基磷酸酯

糖基磷酸酯是活性很高的糖基化试剂,从相应地烯糖前体转化是最直接的制备方法,在低温下活化,能立体选择性地形成所要的一些糖苷键连接,Seeberger 组将其应用到固相合成[213]。

5.7.7 用于固相合成的"连珠"分析

合成有机化学家一般依靠许多分析技术如 TLC、NMR 等来快速估计反应进程。由于固相合成的反应是在固相载体上进行的,所以要用这些传统的方法监测就很困难,先得取样,然后将产品从树脂上断裂下来,再行检测,这样费时,昂贵,并且浪费产品。为解决这些问题,研究了一种非破坏性的所谓"连珠"分析方法,即不用将糖从树脂上解脱下来连同树脂直接一起分析的方法,或者说是"在线分析"的方法。一些传统的分析方法如 NMR、IR、MS 以及色比度等在这里得到了应用[246]。

5.7.7.1 NMR 谱

HR MAS NMR[247, 248]在分析与载体键连的寡糖时十分有用[249],对分析连接物也有独到之处[214, 246]。^{13}C NMR 的去偶谱也是用来定量监测寡糖固相合成的很好方法[250, 251]。在使用过程中需要引入富集^{13}C的保护基,为提高信号强度,后来又发展了一种叫反向门去偶的^{13}C NMR 谱法,但是它也不能判别形成的糖苷键的类型。^{19}F NMR 谱是最近发展起来的、一种在寡糖固相合成中比较常用的分析方法,它是利用带氟连接物以及带氟的保护基的^{19}F NMR 谱来跟踪反应进程。在传统的核磁仪上应用此法,可以在短时间内获得定量与定性的反应信息[252],Mogemark 在合成半乳葡萄糖和半乳氨基葡萄糖过程中,应用此方法为优化反应条件提供信息[253]。

5.7.7.2 IR 谱

IR 谱是一种快速,不具破坏性的分析方法,往往一个单个的吸收峰已经足够进行定性定量的分析。由于这些特点,被用于糖基化、去保护以及从树脂上断裂的反应的监测[214]。还原 TentaGel 键连的 2-脱氧-2-叠氮基葡萄糖醛酸到相应的胺

的过程就是通过漫反射红外傅里叶转换谱(DRIFTS)监测的[254]。FT-IR 谱也不能确定糖苷键的类型。

另外还有一种叫标记物法的分析方法,是利用测定色比度与 MALDI-TOF MS 结合来,分析检测固相寡糖合成反应[255, 256]。

以上这些方法与经典的寡糖测定方法还有很大差别,特别是难以确定糖苷键的构型,以及糖的细微结构,目前主要的作用还是监测反应,有待进一步改进,以便在固相上完成复杂结构的分析。

5.7.8 固相合成寡糖的实例

在讨论了固相合成寡糖的基本策略、聚合物载体、连接物、保护基、糖基化试剂以及“连珠”分析方法之后,下面结合一些复杂寡糖的合成实例,对寡糖固相合成做进一步的总结探讨。同时这些实例也是对上面所述的基本策略的生动解释。

5.7.8.1 复杂寡糖的合成

(1) 烯糖组装法

许多复杂寡糖,糖缀合物以及含糖的天然物都能通过烯糖组装法得到制备。依据液相合成的成功经验,烯糖法也应用到固相模式中。Chan 首次利用二异丙基硅将烯糖连接到 Merrifield 树脂上后[257], Danishefsky 及其合作者采用这一方法合成了多种寡糖[258~260],图 5.98 是其中的部分工作。其中 a 描述了一个四糖[α-L-Fucp-(1-2)-β-Galp-(1→4)-β-GlcpNAc-(1→3)-Galp] **5.291** 的合成,b 描述了一个五糖[α-L-Fucp-(1→2)-β-Galp-(1→3)-[α-L-Fucp-(1→4)]-β-GlcpNAc-(1→3)-Galp] **5.292** 的合成,而 c 描述了一个 β-Glc-(1→4)-连接的四糖 **5.293** 的合成,合成中所用的聚合物是 Merrifield 树脂,所用的连接臂是硅醚化合物。

(2) 糖基硫氧化物(糖基亚砜)

异头碳的亚砜在低温可以被三氟甲磺酸酐活化,是与空间位阻较大受体反应的特效糖基化试剂[261]。它的反应性和高的选择性为固相寡糖合成提供了许多有用的构建元件。在没有 C-2 邻基参与的条件下,异头碳亚砜与二级醇具有高的 α-选择性(见图 5.99a)[262],在三甲基乙酰基 C2 邻基参与下,则表现出 β-选择性(见图 5.99b)。a 中描述了用对羟基苯硫苷做连接臂和保护基,聚合物也用 Merrifield 树脂,把连接上的糖作为受体,与一个岩藻糖亚砜供体相连,得到双糖 **5.294**。b 中描述了用同样的连接臂,保护基和聚合物,先采用受体连接的策略,在 6-位上接一个葡萄糖亚砜,得到 **5.295**。然后脱除 6-位的三苯甲基,再用一次受体连接的策略,在 6′-位上又接一个葡萄糖亚砜,得到三糖,最后脱除硫苷连接臂。由于使用了具有邻基参与作用的三甲基乙酰基,都得到了 β-连接的糖苷键(见图 5.99)。

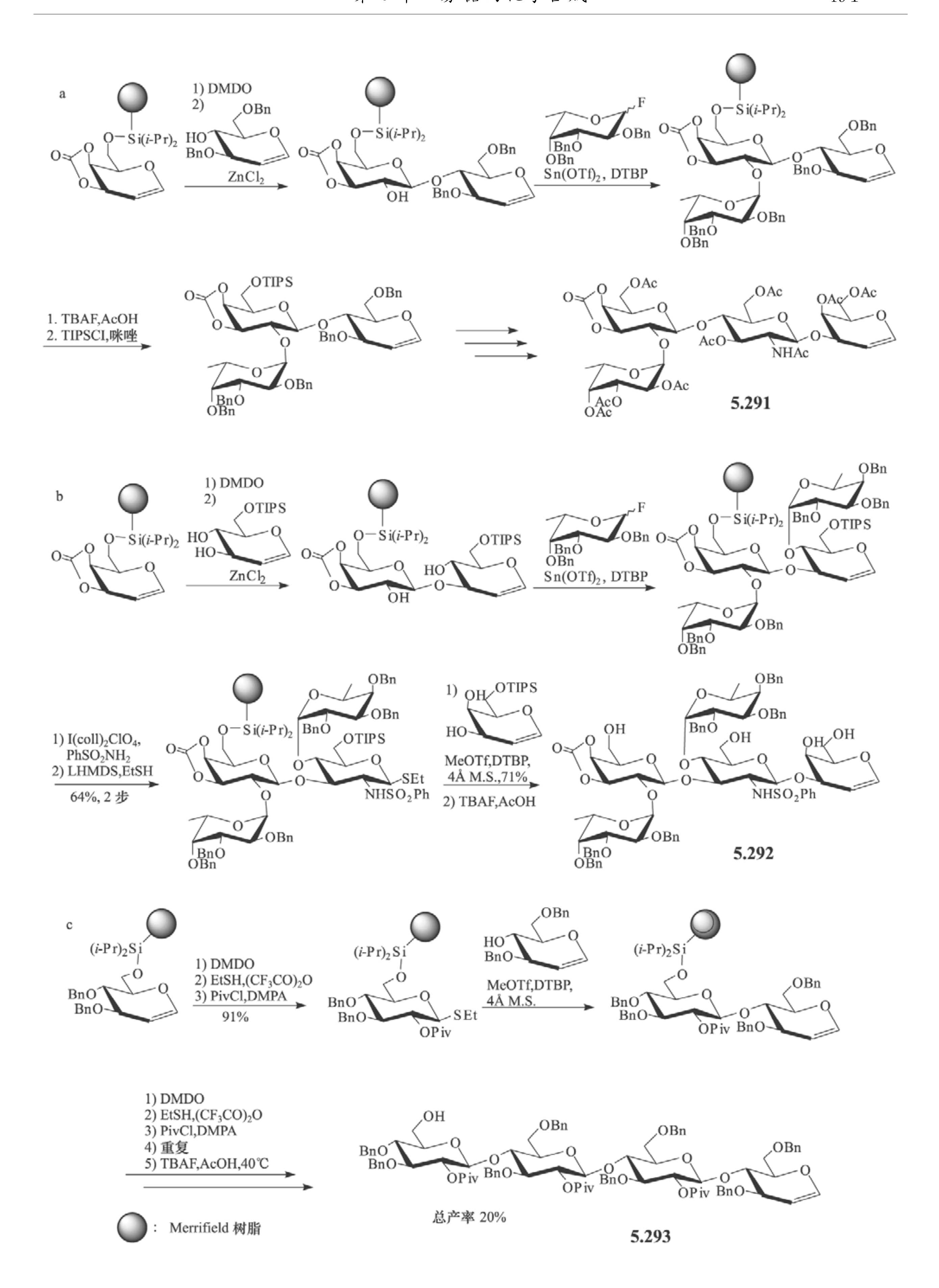


图 5.98　烯糖组装的固相合成

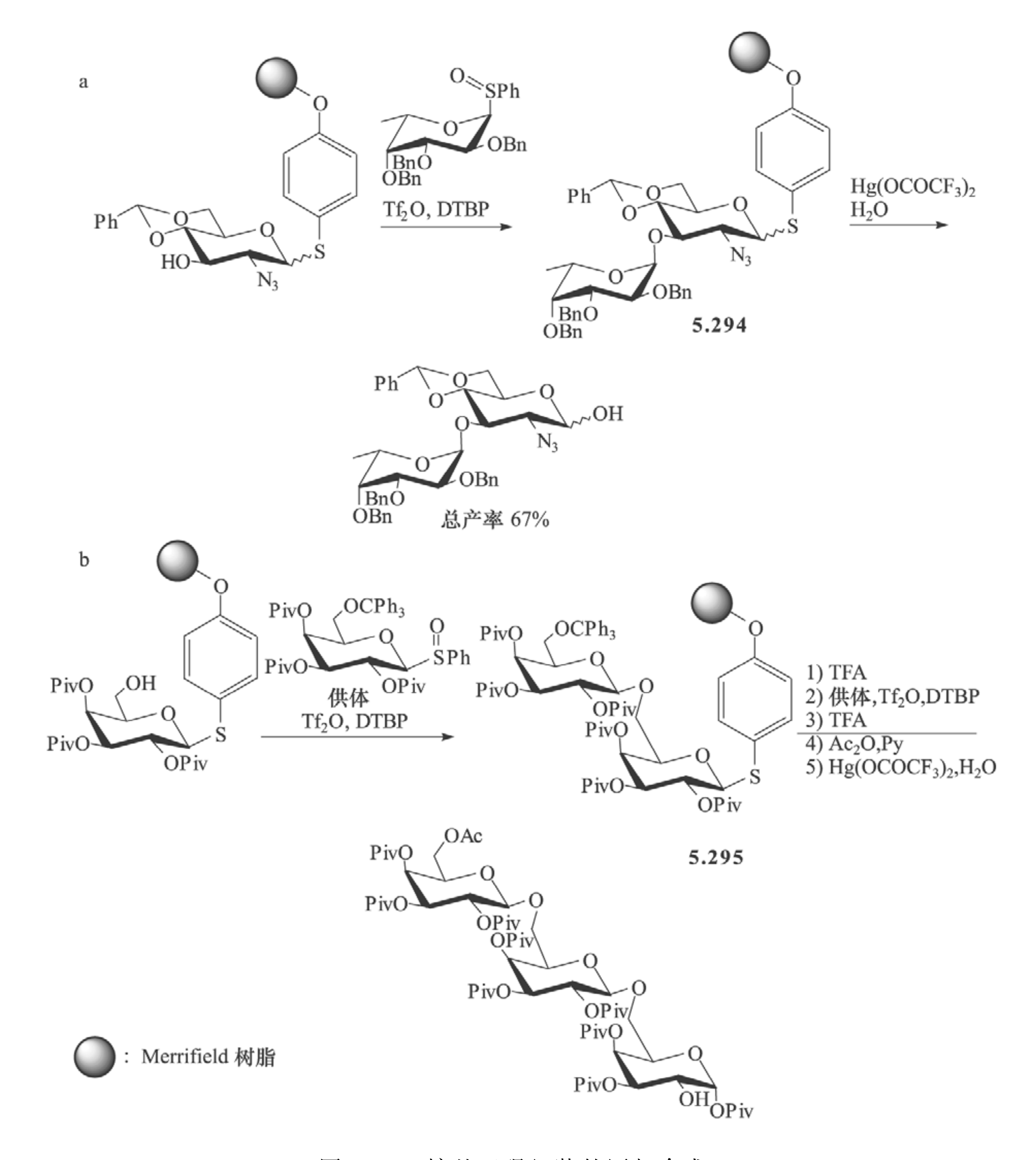


图 5.99　糖基亚砜组装的固相合成

(3) 糖基三氯乙酰亚胺酯

作为被广泛应用,高产率,选择性好的糖基化试剂[195,201,211,224,263],三氯乙酰亚胺酯供体在多种固相载体上偶联产率都不错,Iadonisi 等探索了糖的三氯乙酰亚胺酯与连在不同聚合物载体上的受体的偶联情况,用聚苯乙烯载体时,可以达到95%的产率,用聚乙二醇聚合物时,产率则明显降低[179,231]。

Schmidt[264]研究组报道了用 Merrifield 树脂作聚合物载体,用支链的双烯醇为连接臂,双糖的三氯乙酰亚胺酯(供体 1)为供体,首先得到一个聚合物连接的双糖 **5.296**,然后脱除乙酰基,得到与聚合物连接的双糖受体,此双糖受体与另一

个双糖三氯乙酰亚胺酯供体(供体 2)偶联,得到四糖 **5.297**,然后脱除 **5.297** 的 6″-位上的硅烷基,再使得到的四糖受体与双糖供体在 2-位偶联,得到六糖后,用双烯置换法脱除连接臂,得到六糖的烯丙基苷 **5.298**,如图 5.100 所示。

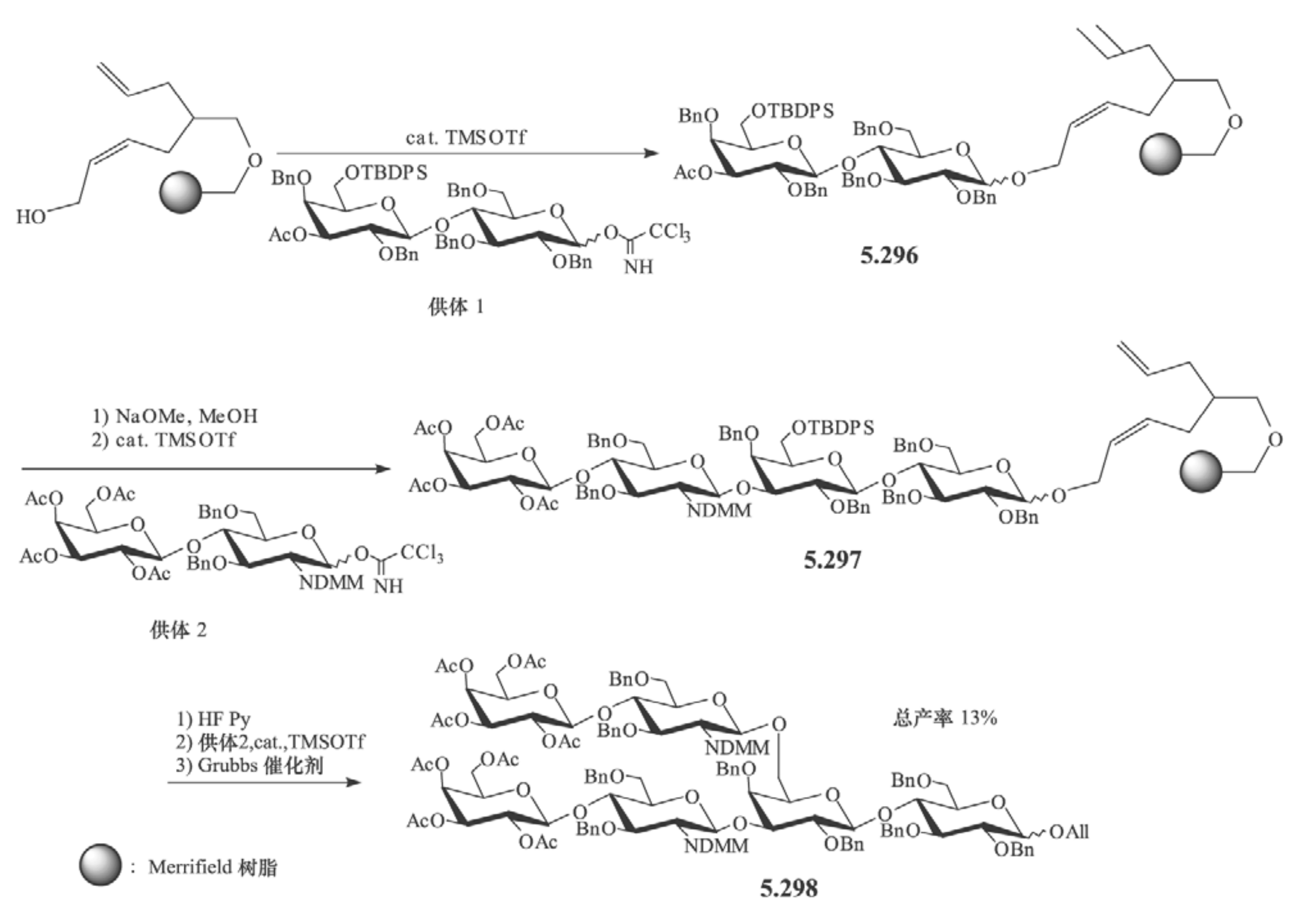


图 5.100　糖基三氯乙酰亚胺酯组装的固相合成 (1)

van Boeckel[265]研究组也利用三氯乙酰亚胺酯作供体,用固相合成法,制备了复杂寡糖。他们采用聚乙二醇类的聚合物 MPEG,用丁二酸为连接臂,与 L-艾杜糖醛酸-(1→4)-葡萄糖双糖在该双糖的 6-位上,得到 **5.299**。然后将 4′-位的乙酰基丙酰(lev)脱除,得到聚合物连接的双糖受体,使其与 L-艾杜糖醛酸-(1→4)-葡萄糖双糖的三氯乙酰亚胺酯供体偶联,得到四糖 **5.300**,重复脱除乙酰基丙酰基及偶联的操作,能得到大到十二糖的寡糖。最后用碱脱除连接臂及寡糖上的酰基,然后再硫酸酯化,就得到了肝素寡糖(见图 5.101)。

(4) 硫代苷供体

van Boom 利用硫代苷供体在聚乙二醇载体 MPEG 上和成了含有 β-(1→6)和 β-(1→3)连接的葡聚七糖[235]。Nicolaou 及其合作者改用含光敏性的 3-硝基-4-羟甲基苯酚的固相载体和对羟基苯甲酸的连接物,用硫代苷为糖基供体,用受体连接在载体上的策略,合成了该七糖,并且在此基础上进一步得到十二聚体[208](见图 5.102)。

Ogawa 将唾液酸通过琥珀酰基连接到聚乙二醇载体 MPEG 上,采用供体键连的

策略在3-位引入苯硫基,得到 **5.301** [266],它能控制糖基化的立体化学过程[267],将此供体 **5.301** 分别与6-位为羟基和3,4-位为羟基的受体偶联,得到了较难构建的唾液酸 α-(1→6)-连接的双糖 **5.302** 和 α-(1→3)-连接双糖 **5.303**(见图5.103)。

在此基础上,又使可溶性载体(DOX-PEGM)连接的氨基葡萄糖受体(含有

图5.101　糖基三氯乙酰亚胺酯组装的固相合成(2)

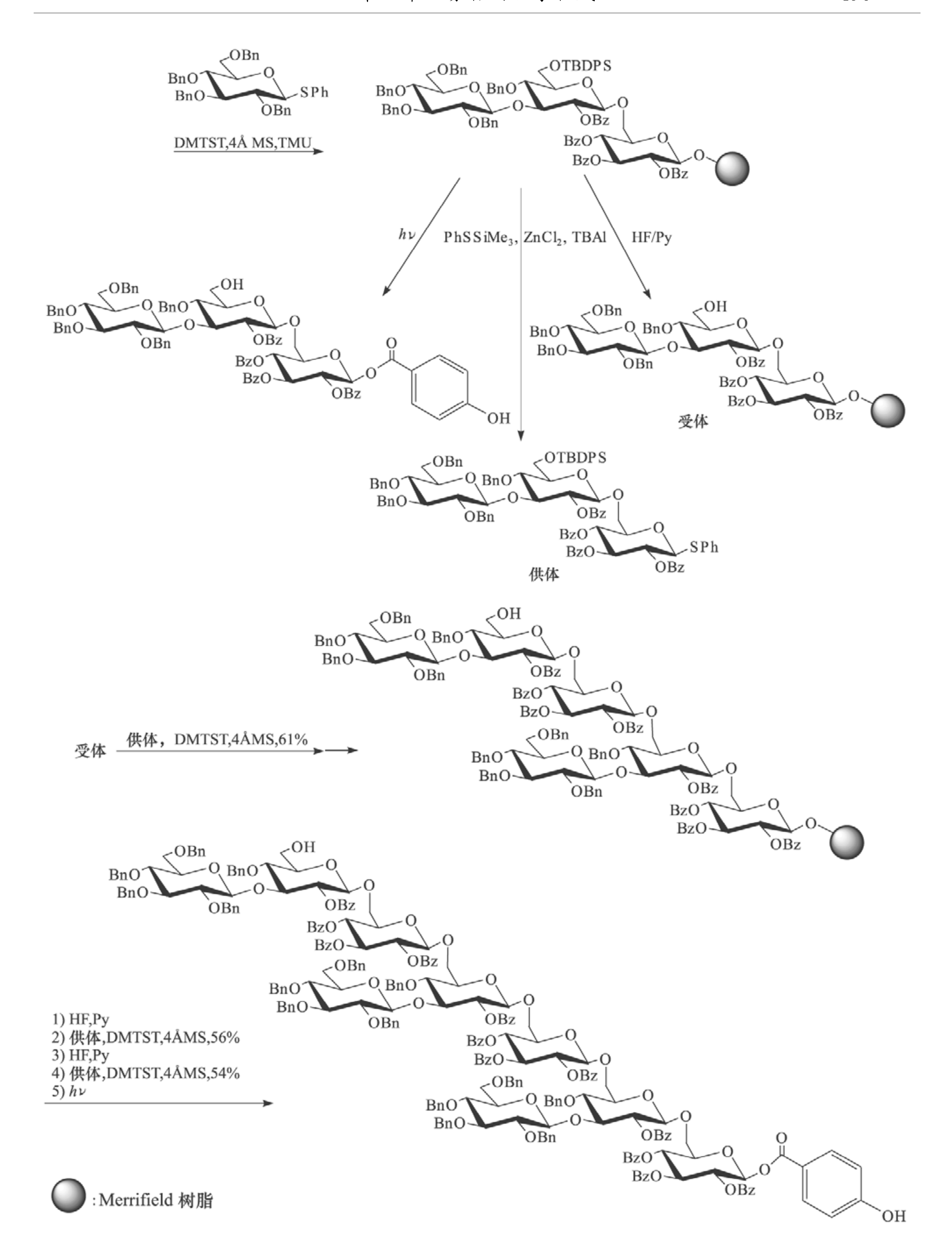


图 5.102　硫代苷供体组装的固相合成

图 5.103 硫代苷供体组装的含唾液酸双糖的固相合成

3,4-两个游离羟基)与一个双糖的硫苷供体偶联，选择性的合成了 4-位连接的三糖 **5.304**[268](见图 5.104)。

（5）正戊烯基苷

下面是应用糖的正戊烯基苷供体在固相上合成寡糖的例子[269]。采用邻硝基苄醇类的化合物为光敏性的连接臂,先使用聚苯乙烯类载体相连的连接臂与氨基

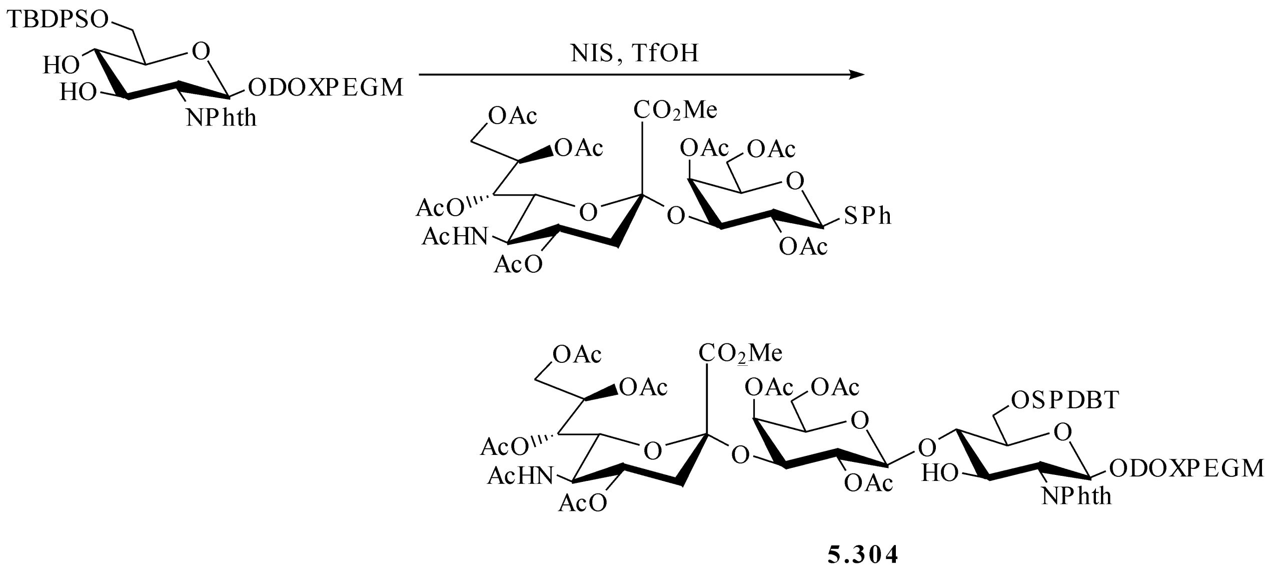


图 5.104 硫代苷供体组装的含唾液酸三糖的固相合成

葡萄糖偶联,得到 **5.305**,然后脱除 6-位的临时保护基,再与甘露糖正戊烯基苷供体偶联,得到 α-连接的双糖 **5.306**。将双糖 2′-位的氯乙酰基脱除,再使得到的双糖受体与一个半乳糖的正戊烯基苷供体偶联,就能得到三糖 **5.307**(见图 5.105)。

1) NaOMe,MeOH
2)
NIS,TESOTf
5.305
5.306
1) 硫脲,甲氧基乙醇
2)
NIS,TESOTf
1) 乙二胺
2) Ac_2O,DMPA,Py
3) $h\nu$
: polystyrene crowns
5.307

图 5.105　糖正戊烯基苷供体组装的固相合成

(6) 糖基磷酸酯

鉴于糖基磷酸酯高的偶联产率和不错的选择性,Seeberger 研究组将其用于固相合成寡糖上,采用了辛烯二醇的连接臂和 Merrifield 树脂的载体,用糖磷酸酯供体,合成了 β-(1→4)连接的葡聚三糖 **5.308**[211],用双烯置换法使连接臂转化为三糖正戊烯基苷 **5.309**(见图 5.106),此糖苷还能进一步转化。该组还利用糖磷酸酯供体作了很多的固相寡糖合成。

5.7.8.2　其他合成实例

(1) 正交糖基化

正交糖基化的概念是基于至少两套糖基化供体,每一个供体都能被选择性的活化,并且其活化条件不影响第二个供体[170]。Ogawa[270]和 Ito[271]研究组将这一理念在可溶性载体上进行了试验,它影响着寡糖合成的设计和组装方法。氟代糖和硫代苷被选为两正交糖基化供体,在聚合物载体上合成了甘露三糖[169]。甲基硫代苷通过酯键被连接于聚乙二醇载体 MPEG 上,得到 **5.310**,再与氟代甘露糖在促进剂催化下立体选择性地得到与载体键连的双糖 **5.311**,然后与 2-位为羟基的受体连接,最后用催化氢化法从载体上脱下,得到三糖 **5.312**,总产率为 40%(见图 5.107)。

HO
TMSOTf
TBDMSO OBn O BnO OPiv O P O OBu OBu
供体
1) TBAF
2)供体,TMSOTf
重复
5.308
P(Cy)3 Cl Ru Cl Ph P(Cy)3
(Grubbscat.)
乙烯
5.309(总产率53%)
: Merrifield 树脂

图 5.106　糖磷酸酯供体组装的固相合成

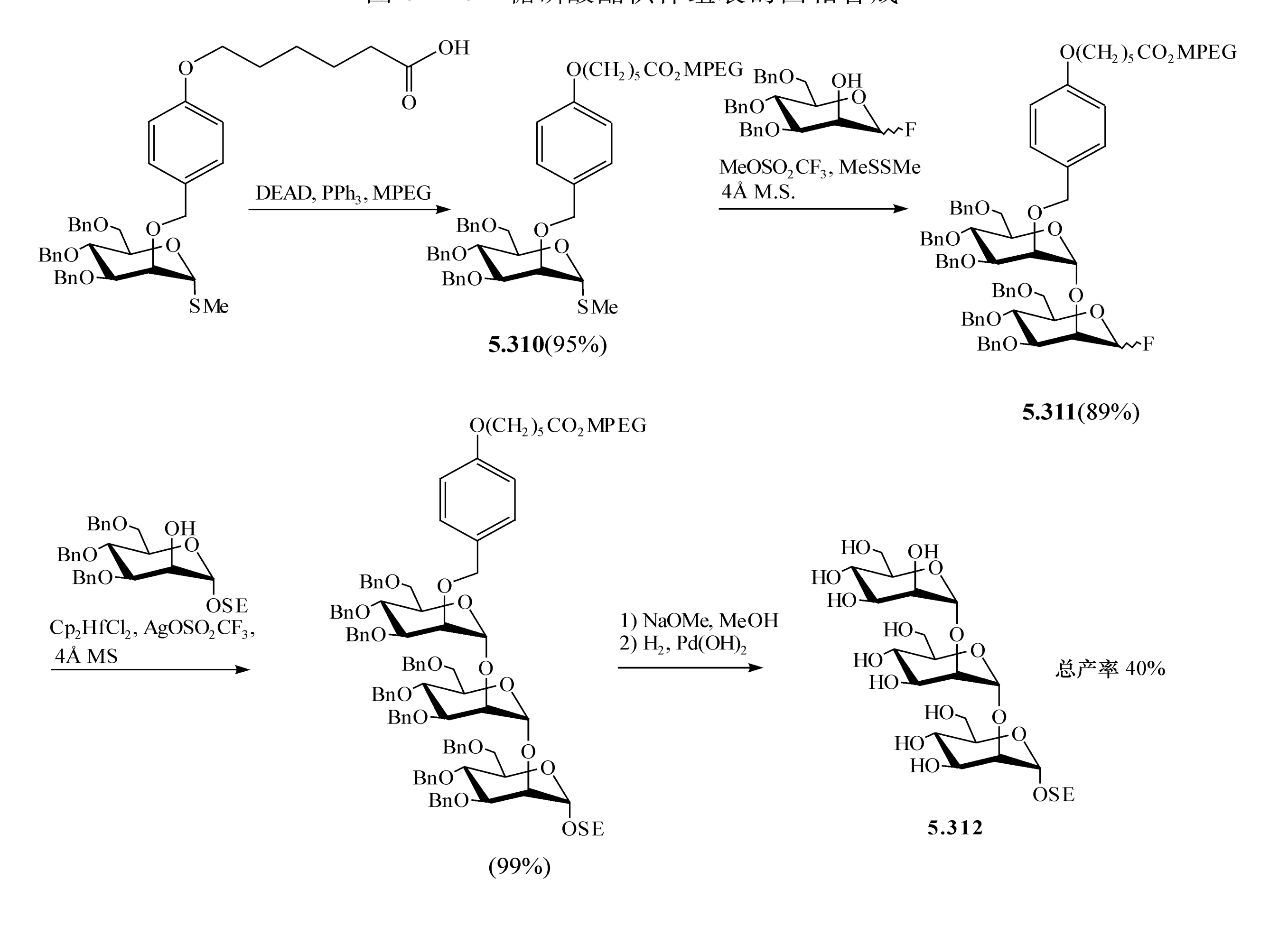


图 5.107　正交糖基化法组装的固相合成三糖

（2）β-甘露糖的合成

作为一个特殊的保护基，聚合物载体及连接物系统必定也对糖苷键的形成有着影响[272]。因此，选择合适的载体和连接物系统势必可以对糖基化反应的立体化学进行控制。在形成 β-甘露糖苷键的研究过程中，Ito 和 Ogawa 引入了所谓“看门法”，这专门是为在可溶性聚合物载体中生成 β-甘露糖连接的，Ito 做了这方面的尝试[273]。聚合物骨架“看门者”通过分子内非糖体传递作用确保选择性形成想要的连接。在糖基化过程中形成的主要副产物留在聚合物载体上，而 β-甘露双糖则被释放到溶液中，大大方便了纯化。通过对甲氧基苯基己酰基连接臂和聚合物相连的 α-甲基硫代苷 **5.313** 与 4-位为游离羟基的葡萄糖受体反应，得到 β-甘露双糖 **5.314**，产率约为 50%。在固相上生成“难”的糖基连接，虽然这种方法在产率和反应时间上还有待改善，但它仍是令人鼓舞的例子（见图 5.108）。

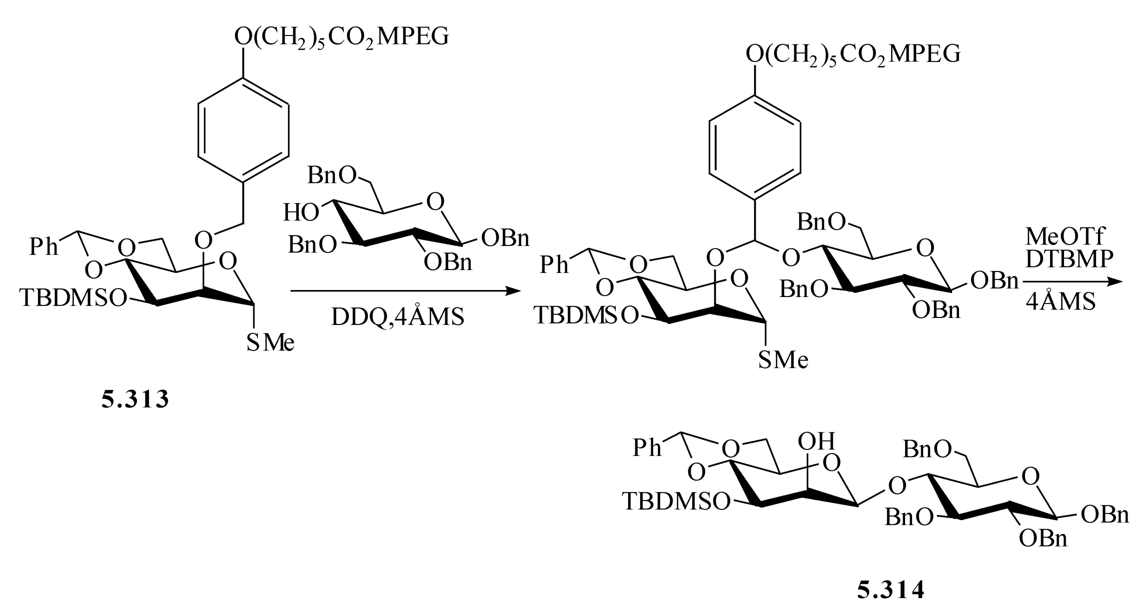


图 5.108　β-甘露糖苷的固相合成

另外一个利用聚合物载体系统来控制糖基化反应的立体选择性的例子是 Crich 的报道[274]，糖基供体与树脂由硼酸酯连接，然后与各类受体发生糖基化反应，结果表明 β/α 选择性都大于 9∶1（见图 5.109）。

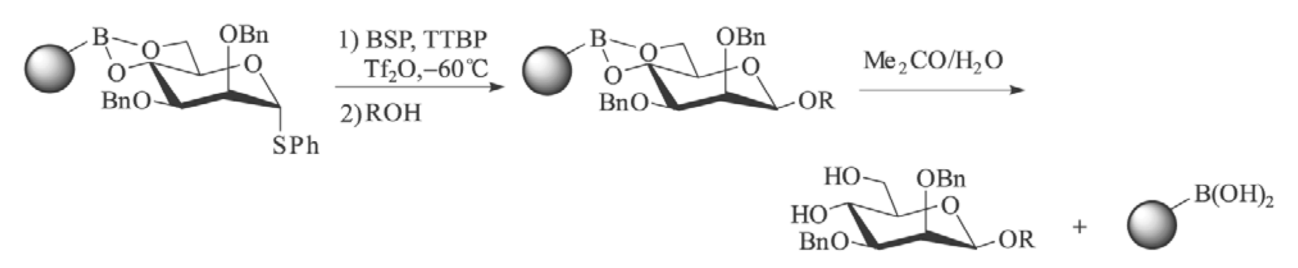


图 5.109　硼酸酯连接的固相合成 β-甘露糖苷

(3) 特殊糖的合成

1) 脱氧糖。三氯乙酰亚胺酯供体也应用在6-脱氧糖合成上。一种独特的连接物系统也被用于合成这类糖,在丙酮中用碘化钠可以断裂此连接而得到6-脱氧-6-碘糖,再通过三丁基锡氢化物和偶氮二异丁腈(AIBN)还原很容易得到所要的6-脱氧双糖[225]。三氯乙酰亚胺酯供体通过β-糖基化的方式连接到以聚苯乙烯为基础的硒树脂上[275],得到**5.315**,再经过二乙基胺硫三氟化物(DAST)的作用,立体专一性的得到1,2-硒迁移,生成与树脂键连的氟代物供体**5.316**。在二氯化锡存在下与各种一级和二级受体反应,生成2-脱氧-2-硒糖**5.317**,还原断裂便可得2-脱氧二糖**5.318**。如果受体部分的邻位羟基脱保护,便可得到不饱和-2-脱氧糖原酸酯**5.319**或2-脱氧原酸酯**5.320**[276](见图5.110)。

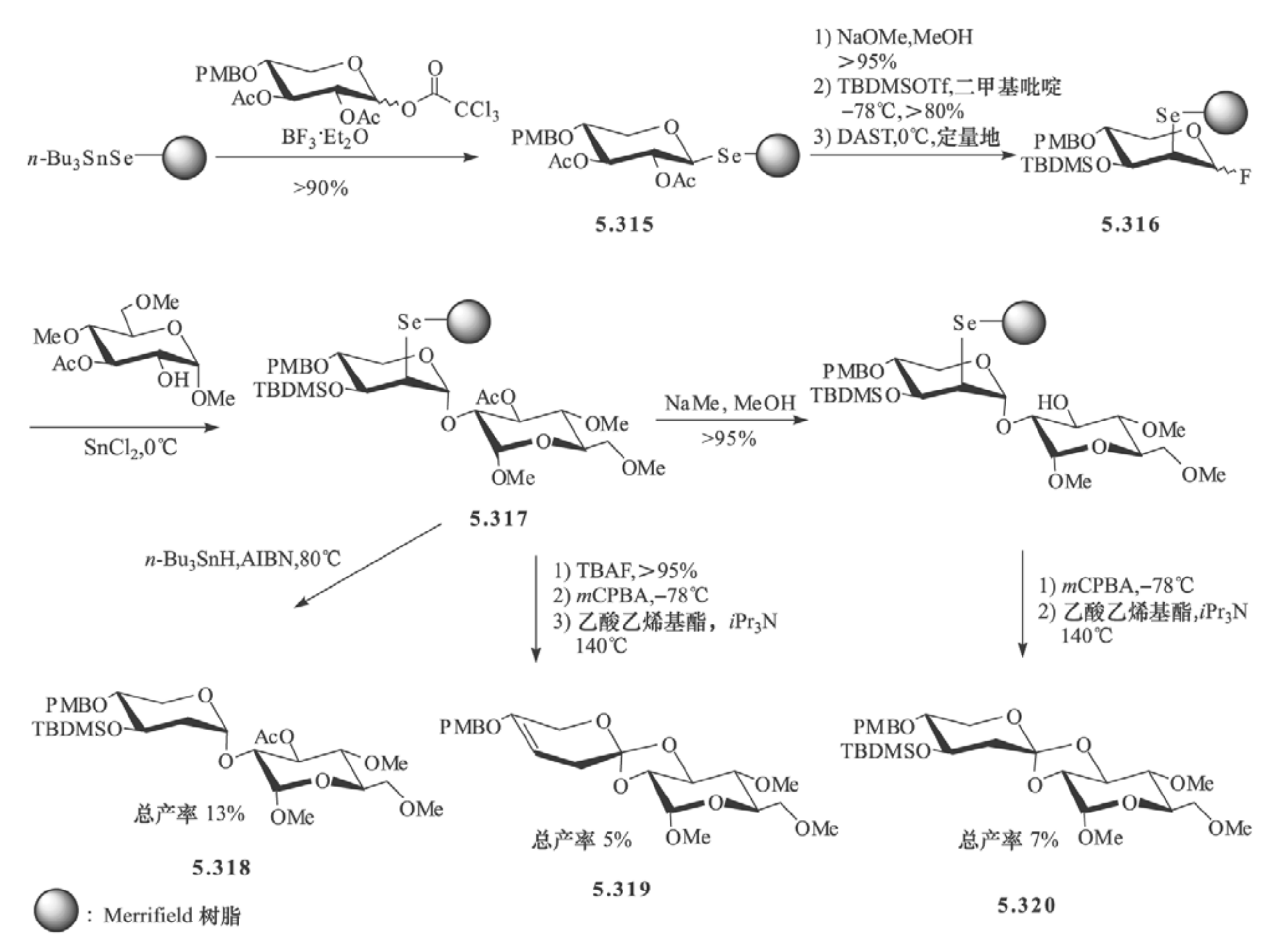


图 5.110 固相合成含2-脱氧糖的双糖及2-脱氧糖的原酸酯

2) 硫代寡糖。Hummul和Hindsgaul描述了一种硫苷键连接的寡糖固相合成的例子[277]。用液相方法合成这些连接的产率经常较低,上述固相方法可能对制备这些寡糖类似物有优势。无论是从异头碳硫醇或异头碳氯代物供体都可以得到二硫代物,它与三苯甲基化了的Merrifield树脂偶联后,用二硫苏糖醇(dithiothreitol, DTT)还原得到相应的硫代物**5.321**。在冠醚作用下,与受体二硫代物作用得到硫苷键连接的双糖**5.322**,进一步还原二硫代物为硫代物,再与二硫代物受体作

用，去保护，断裂得到硫苷键连接的三糖 **5.323**（92%）（见图 5.111）。应用高空间位阻亚氨基膦碱对异头碳硫醇直接烷基化提供了另一种液相合成硫代糖的方法。Koh 及其合作者试验了这些方案在固相上的可行性[278]。

图 5.111　固相合成硫苷键连接的双糖和三糖

5.7.9　寡糖合成的自动化

现代寡糖合成的最终目标是开发出一种寡糖自动合成机，这样的机器将使得合成复杂结构的糖在任何其他非专门实验室成为可能，从而研究精力就可以集中在这些生物寡聚体的生物功能上。近年来取得的进展让我们看到了实现这一梦想的希望。

5.7.9.1　液相法

根据寡糖链延长时供体反应性降低的原则，研究了所谓的一锅顺次糖基化法，减少了合成中柱色谱提纯的步骤，看来是颇具吸引力的方法[212, 230, 279, 280]。Wong 及其合作者计算了由 50 种用不同保护基的对甲基苯硫代苷得到的各异头碳反应的相对活性值（RRV），为发展计算机辅助自动合成方案优化程序（"Optimer"）提供了数据[231]。这一软件给出最优化的供体/受体反应性的比值。目前为止，此法只被用于丁二酰亚胺基碘/三氟甲磺酸或二甲基（硫甲基）锍三氟甲磺酸酯催化的硫代物供体上，没有考虑反应中供体的损失以及副反应。尽管如此，进一步的研究将扩大此方法应用的领域，使其成为设计寡糖合成的重要工具。

5.7.9.2　寡糖固相自动合成

固相上合成寡糖比液相合成寡糖更利于自动化。在各种各样的连接物和特效的糖基化试剂被不断开发的基础上，Seeberger 组先后对一些较大或结构较复杂的寡糖实现了自动固相合成[41, 281～283]。最近的寡糖固相自动合成报道是该组对 Le^{x}、Le^{y} 和 Le^{y}-Le^{x} 的合成[284]，供体采用的是葡萄糖，半乳糖、氨基葡萄糖、岩藻糖的糖基磷酸酯，应用了多种保护基团，如苄基、Fmoc、Lev、Piv、TCA 等，用辛烯二醇作为连接臂，按顺序首先与葡萄糖供体 **I** 偶联，脱除 4-位的 Fmoc 基，得到单糖受体，然后与半乳糖供体 **II** 偶联，再脱除 3′-位的 Fmoc 基，得到双糖受体，再与氨基葡萄糖供体 **III** 偶联，将得到的三糖的 3″-位的 Fmoc 基与 4″-位的 Lev 基用互不相干的试剂分别脱除，并分别与岩藻糖供体 **IV** 和半乳糖供体 **V** 偶联，就得到了 Le^{x}（**A**）。Le^{y}（**B**）以及 Le^{y}-Le^{x}（**C**）也用类似的方法制备，如图 5.112 所示。下面的循环图更直观的表现出合成的过程，一开始是用连接臂与供体 **I** 偶联，得到的偶联产物经选择性的脱除保护基，就得到受体，此受体顺序与供体 **II** 偶联，再选择性的脱除保护基，就得到一个新的受体，重复偶联-脱除保护基的过程，直到得到所需的寡糖，脱除载体后，就得到了寡糖 **A**～**C**。

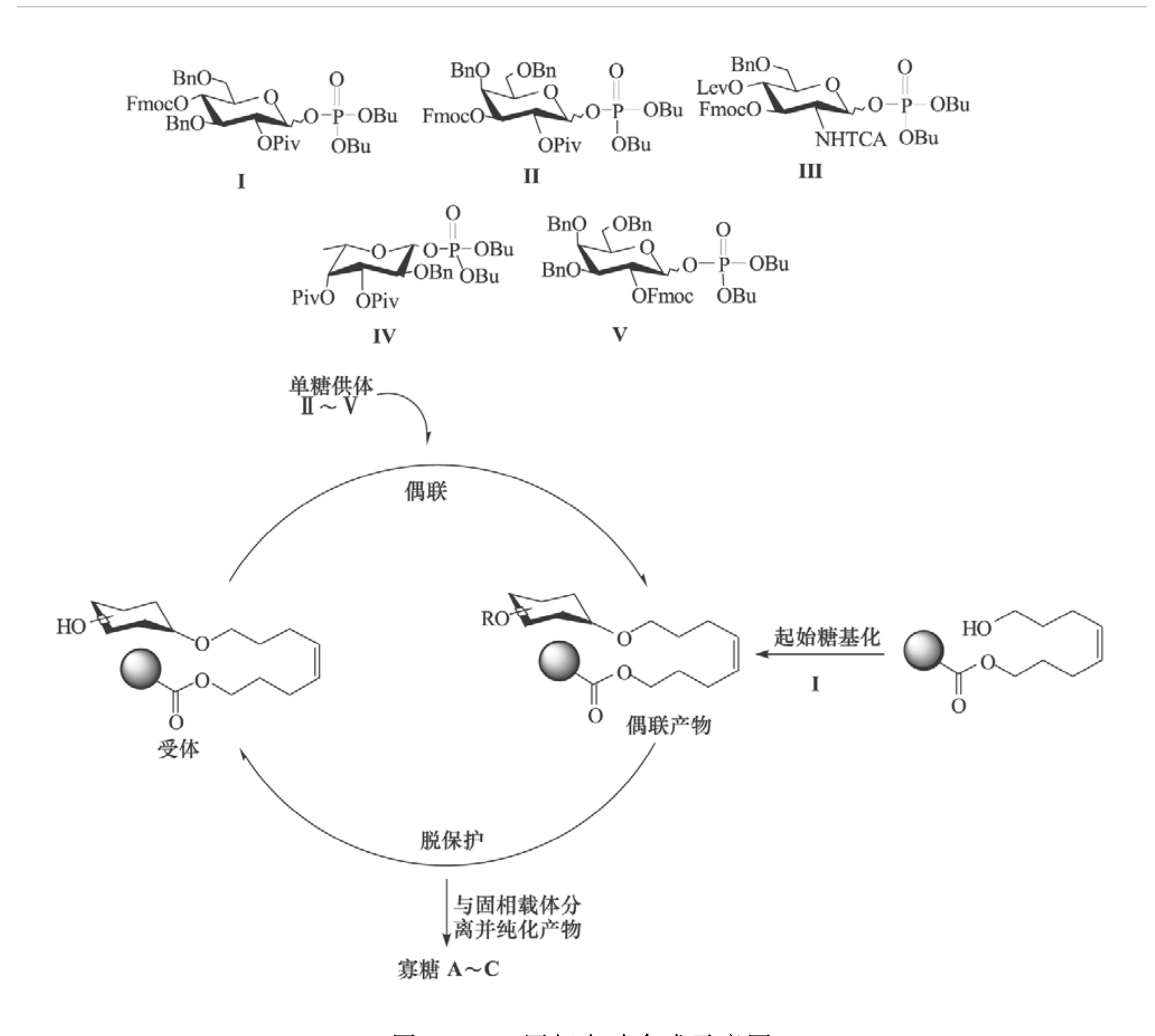


图 5.112　固相自动合成示意图

5.7.10　结论与展望

糖生物学的进展很大程度上依赖于有机合成化学家提供结构明确的化合物的能力，在这种需求的推动下，过去几十年里人们发展了许多可靠的固相合成寡糖的方法。新的连接物系统、不同的固相载体、连同树脂的分析技术地开发，都使固相合成方法得到日渐广泛地应用。

然而，多样的连接势必需要各种不同的糖基供体，不同的反应条件，而且糖结构的多样性使得我们很难发现一个通用的方法，固相合成目前还主要是纸上谈兵，对于小的寡糖如双糖、三糖、四糖的合成，传统的液相合成仍有很大的优势，固相合成目前只集中于研究特殊的、个别的寡糖，尚缺乏普遍的、有实用意义的发现。实际上就是对液相合成的规律，我们也了解的很不够，有些最基本的问题，如糖苷键的立体控制，还有很多未知的领域，等待人们探索，液相合成是固相合成的基础，基础不牢，高楼难就，实现对寡糖的自动合成仍然是非常艰难的课题。

5.8　多效价树枝状糖苷配体的合成

研究蛋白质-糖和糖-糖之间的相互作用是糖生物学的重要内容。许多研究表明,大多数单个的蛋白质-糖和糖-糖之间，虽然具有配体和受体的亲和力,但这种亲和力太弱,不能进行紧密有效的联系,需要更大的亲和力才能引起有效的作用[285～287]。因此合成天然或非天然的有大亲和力的糖基配体，包括簇合的糖基配体,成为糖化学研究中的另一个的关注点。

自然界中许多的粒子中的糖蛋白,通常紧密地结合成有高度次序的低聚体结构,并通过多个结合点与其他的受体结合[289,290]。如流感病毒表面分布的红细胞凝聚素,是以三聚体的形式,与细胞表面上的唾液酸发生作用[288],如图 5.113 所示。科学家们从这种现象中找到了新的线索,希望通过合成有多个结合点的配体来提高配体和受体间的亲和力。一个粒子(小分子、寡糖、蛋白质、核酸或一些分子的集合体、细胞膜、细胞器,病毒、细菌或一个细胞)与其他粒子作用时独立、相同的结合点的个数称为效价(valent)[291](见图 5.114 和图 5.115)。

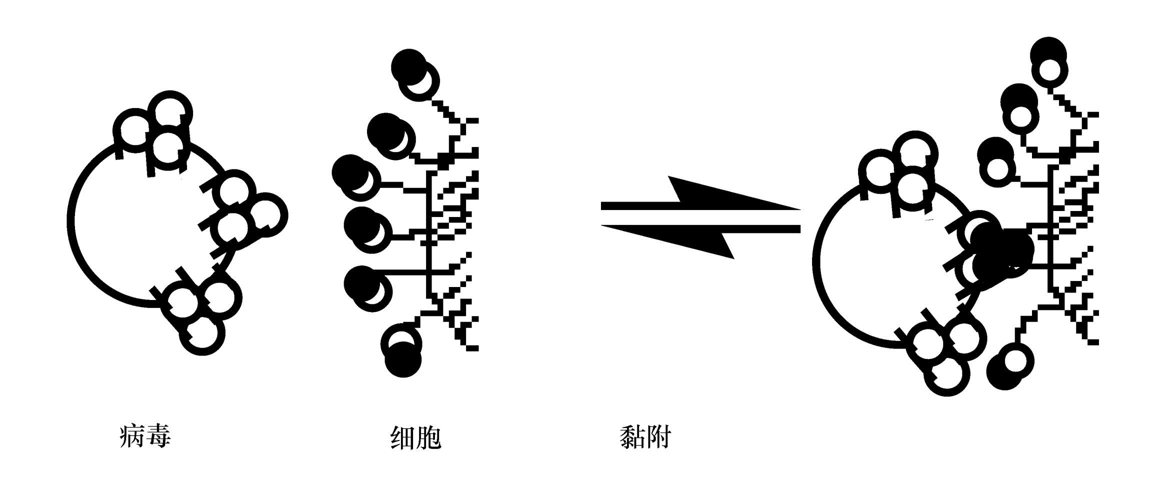


图 5.113　流感病毒上的三聚体和唾液酸的结合示意图

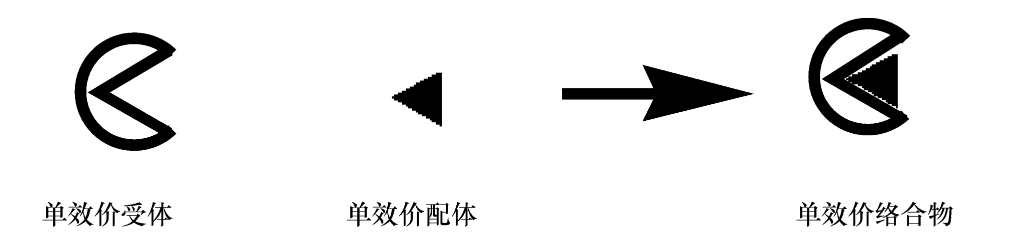


图 5.114　单效价配体和受体间的结合

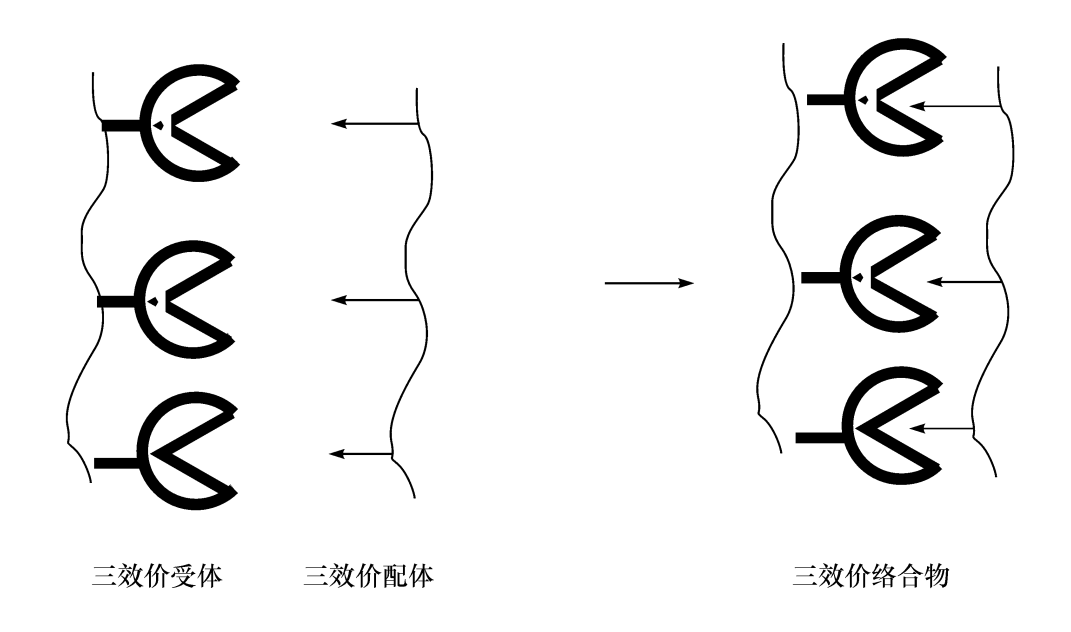


图 5.115　三效价配体和受体间的结合

通常多效价的配体比单效价的配体对相应的受体有更强的亲和力,它们之间可能的作用机制也称为簇效应(cluster effect)。多效价的配体可以通过多个结合点和细胞表面多效价的受体结合(图 5.116a);即使细胞表面的受体是单效价的,多效价的配体结合多个受体的趋势引起细胞表面流动的双分子层发生二维扩散,从而使受体簇合后与配体结合如图 5.116b;多效价的配体不仅和有些受体的主要结合点作用,还与受体的结合亚点作用,这样就增强了配体和受体之间的亲和力如图 5.116c。另外多效价的配体能增加结合点的局部浓度也可以使配体的亲和力得到增强,还有受体表面的配体骨架的水合作用、颗粒大小对受体也起着立体稳定的作用。多效价的配体通常通过多种机理协同和受体相互作用[292]。

最近几年里,科学家们合成了很多新型的多效价糖基配体(ligand),并通过红细胞凝聚素的抑制(inhibition of hemagglutination,HIA)、酶连接的植物凝聚素测试(enzyme-linked lectin assay,ELLA)、恒温滴定微反应热的测量(isothermal titration microcalorimetry ITC)、细胞质基因组表面共振(surface plasmon resonance,SPR)等方法对其活性进行了测试,配体的增强效应从 $0\sim10^{6}$ 倍不等,其中 Whitesides[293,294]合成的直链型含唾液酸的聚丙烯酰氨对流感病毒 A-X31 黏附红细胞的抑制作用比单个的唾液酸强 10^{6} 倍(以同浓度的糖基片段为基准),因此合成多效价的糖基配体是一种非常行之有效的方法。

设计和合成各种具有多效价糖基配体,是研究生物体内蛋白质与糖类、糖类与糖类相互作用的另一重要途径;合成的配体被用来干扰由糖基配体引起的生物识别过程,也是找到抗感染,抗病毒,抗 HIV 药物及人体疫苗的新途径,进行肿瘤诊断的新方法[295,296]。它包括两个重要方面:①设计、合成能紧密结合的单体;②找到合适的承载多个结合点的框架(适当的柔韧性、亲水性、大小)。

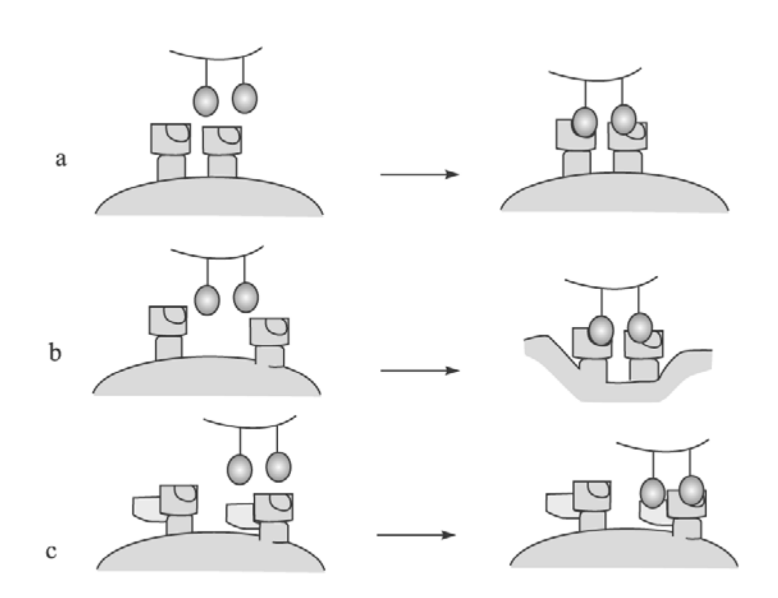


图 5.116　多效价的配体通过多个结合点和受体相互作用(a);多效价的配体可以促使受体在细胞表面簇合(b);多效价的配体可以和受体上的主要结合点作用,也可以和结合亚点作用(c)

线型的聚合物、树枝状聚合物、杯状芳烃、杯状间羟基芳烃、环糊精、糖环、多肽、DNA 等都被用作框架与多个糖基片段组合,其中合成的树枝状的糖苷配体是非常重要的部分。在各种框架分子构筑多效价树枝状糖苷配体的过程中,框架和糖基片段间的键合是合成的关键。本节将以各种框架和糖基片段之间的键合为重点,介绍多效价树枝状糖基配体的合成。

5.8.1　树枝状化合物框架和糖苷的键合

5.8.1.1　以酰胺聚合物为框架

酰胺聚合物是亲水性的,PAMAM(poly-amidoamine)树枝状化合物可以大量获得,是非常重要的树枝状物的来源,而且其末端的氨基有很好的亲核性,可以和多种亲核基团发生反应,因而得到广泛的应用。此外也有其他酰胺的聚合物,被用做枝状物的框架。

PAMAM 树枝状聚合物的都以氨基为末端,可以和糖苷的酸酐或羧酸衍生物、糖苷的异硫氰酸衍生物和糖酸内酯生成酰胺基或硫脲基进行连接。

Okada[297,298]用乙酰胺基葡萄糖与氨基酸的二羧酸酐形成的糖苷和 PAMAM 在氯仿中,−30℃氮气保护下,由 8-苯氨基-1-萘磺酸钠盐引发的阴离子开环反应,得到 β-D-氨基葡萄糖基-L-丝氨酸全取代的 PAMAM(图 5.116,用球表示聚合物的框架),产率为 97.4%,接近定量。通过类似的反应,人们甚至可以在 PAMAM 上引入上千个的 β-D-氨基葡萄糖基-L-丝氨酸基团,或 β-D-半乳糖- L-丝氨酸基团。该类反应中没有其他的副反应,速度快,产率高,而且得到的产物上还有游离的氨基,能为进一步的反应提供可能(见图 5.117)。

图 5.117　β-D-氨基葡萄糖基-L-丝氨酸全取代的 PAMAM 的合成

5.8.1.2　利用树枝状聚合物末端的氨基与不保护糖酸内酯反应

利用树枝状聚合物末端的氨基,与不保护糖酸内酯反应也是非常有效的糖基化的方法,可以避免对糖基片段复杂的保护—脱保护的过程。Aoi[299]等首先在 1995 年以过量的 β-D-半乳糖基(1→4)-D-葡萄糖-1,5-内酯或 α-D-葡萄糖基-(1→4)-D-葡萄糖-1,5-内酯和 PAMAM 枝状物在 N_2 气保护下,二甲基硫氧化物(DMSO)溶剂里反应 24h,得到一系列乳糖、麦芽糖全取代的 PAMAM 枝状物。Schmitzer[300]等在 1999 年也利用此方法合成得到 32 个葡萄糖全取代的 PAMAM,如图 5.118 所示。

图 5.118　通过末端氨基与不保护的葡萄糖酸内酯反应得到糖苷全取代的 PAMAM 枝状物

5.8.1.3　通过羧酸基团或异硫氰酸酯和氨基的反应

通过羧酸基团或异硫氰酸酯和氨基的反应生成酰胺基团或硫脲基团,也是将糖苷片段和枝状物进行连接的非常有效的方式,而且在合成含羧酸或异硫氰酸酯的糖苷衍生物时,可以在糖基和羧酸或异硫氰酸酯之间加入不同类型、长度的连接臂,能为合成的糖苷配体的结构多样性和结构修正提供方便。研究中还发现,羧酸和异硫氰酸酯与氨基反应,分别生成酰胺基及硫脲基时,不必要对糖基的其他游离羟基进行保护。Roy[301]利用不保护的 β-Galp-(1→3)-α-GalpNAc(T-抗原)的羧酸衍生物和 PAMAM,以 DMSO 为溶剂,25℃反应过夜,合成了 T-antigen 全取代的 PAMAM,产率为 73%～99%,如图 5.119 所示。

Roy 和 Cloninge[302, 303]等还通过不保护或保护的 α-D-甘露糖、β-D-葡萄糖、β-纤维二糖、β-乳糖和唾液酸的异硫氰酸酯衍生物,与 PAMAM 的末端氨基在二氯甲烷或二甲基甲酰胺里反应,得到各种全取代聚 PAMAM 的树枝状的糖苷配体,如图 5.120 所示。

图 5.119 通过末端氨基和糖苷的羧酸衍生物反应得到 T-抗原全取代的 PAMAM 枝状物

图 5.120 通过末端氨基与唾液酸异硫氰酸酯反应得到唾液酸取代 PAMAM 树枝状配体

5.8.1.4 末端氨基经过修饰后与糖苷衍生物的反应

树枝状化合物的末端氨基还可以经过修饰后再与糖苷的衍生物反应。Mitchell[304]等将 PAMAM 的末端氨基修饰成氨氧基团，由亲核性的基团变成亲电性的基团，直接与不保护的糖在室温下、乙酸钠缓冲液中反应两天，通过脱一分子水得到了葡萄糖、乳糖、唾液酸氮苷键取代的聚胺基酰胺树枝状化合物（见图 5.121）。此反应非常简单、方便，但反应的效果不太理想，树上的基团和糖反应不够完全，产物不单一，因此没有得到广泛的应用。

图 5.121　通过将聚合物末端氨基修饰后直接与不保护的糖反应形成糖苷配体

5.8.1.5　通过氨基氯乙酰化的反应

Roy[305,306]将聚 3,3′-iminobis(propylamine)的氨基用氯乙酸酐进行 *N*-氯乙酰化，用乙酰化保护的唾液酸硫醇衍生物，与亲电性的 *N*-氯乙酰基在二甲基甲酰胺，0.1%三乙胺存在下反应，合成了分别含 2、4、6、8、12 和 16 个唾液酸的树枝状化合物(见图 5.122)。

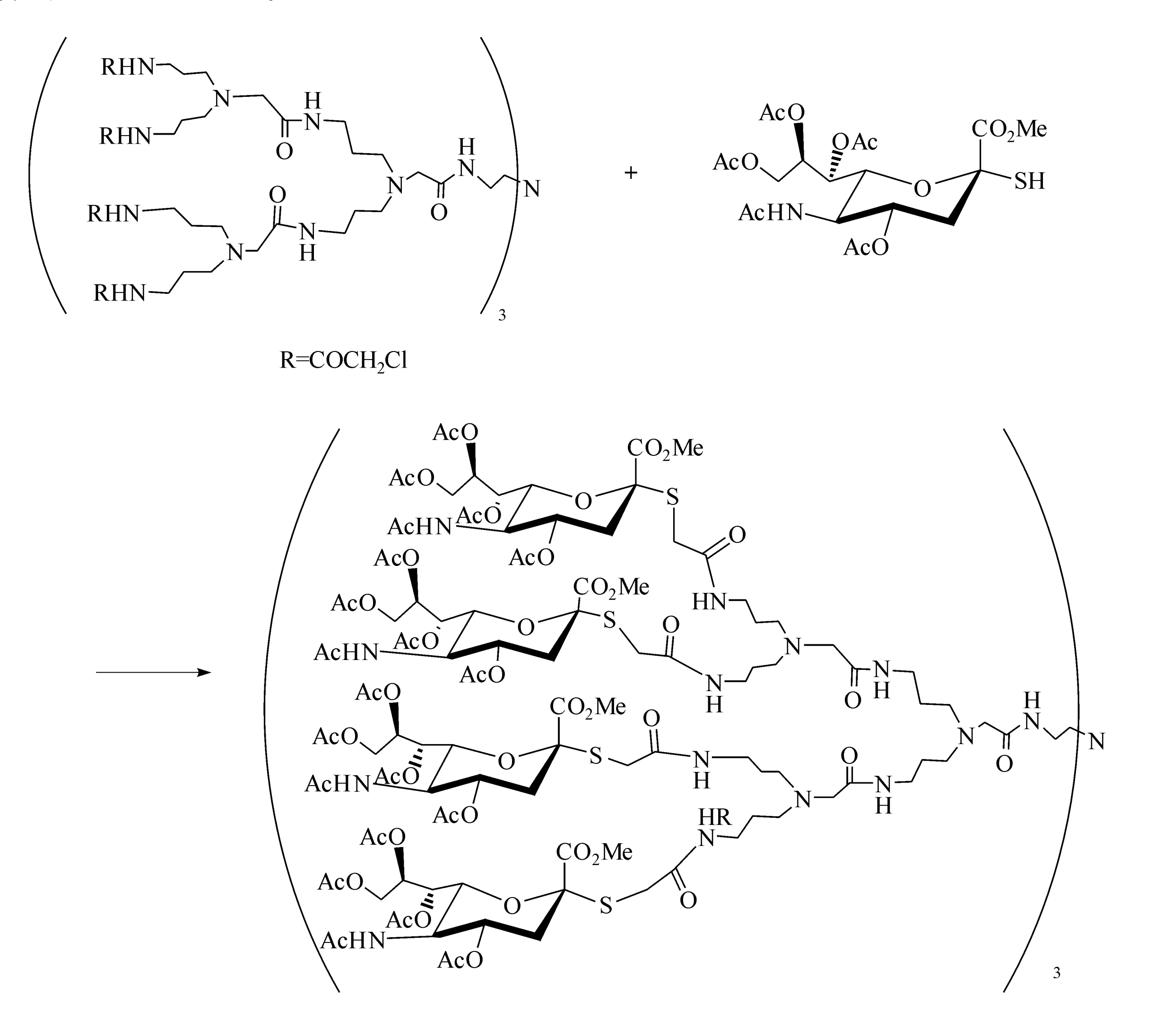


图 5.122　枝状物末端的 *N*-氯乙酰基与糖苷的硫醇衍生物反应得到的糖苷配体

5.8.1.6　固相合成方法得到含唾液酸的簇合物

树枝状糖苷配体同时还可以用固相合成的方法合成得到。Roy[307]用 WANG 树脂固定的 *N*-(3-aminopropyl)propane-1,3-diamine 和琥珀酸酐重复反应形成树枝状化合物后,通过固定相上末端氨基与唾液酸的羧酸衍生物反应,在固定相上得到了含唾液酸的糖苷配体,如图 5.123 所示。

:树脂

图 5.123　通过固相合成得到树枝状糖苷配体

5.8.2　聚氨基酸的糖苷配体的合成

氨基酸是和碳水化合物同源的另一种重要的生命物质,也是合成树枝状糖基配体的另一种重要材料,而且糖基-氨基酸枝状配体可以更好地模拟糖肽、糖蛋白的生物活性。

树枝状糖基-氨基酸配体,主要是由氨基酸末端的 *N*-氯乙酰基和糖基片段的硫醇衍生物偶联,形成硫醚键的连接而得到的。R.Roy[308]等以 WANG 树脂为载体,通过固相合成方法,得到各种末端为 *N*-氯乙酰胺基的、不同数量支链的树枝状聚赖氨酸。在去掉载体后,用类似于图 5.122 的反应,将末端的 *N*-氯乙酰胺基和甘露糖、乳糖和氨基葡萄糖等的硫醇衍生物,在二甲基甲酰胺中反应,得到产物,产物的结构如图 5.124 所示。

Grandjean[309]还将类似的甘露糖-赖氨酸枝状物的 C-端进行了荧光标记。荧光标记后的产物可作为荧光探针,用于许多生物体内的实验,使得对人体细胞和枝状物间的相互作用和构造,能进行流动的细胞形态学研究。

1997 年,Roy[310]等在合成簇合物中运用了化学和酶相结合的方法,将单糖三聚物的糖链延长到有三个糖环的 GM3 的三价簇合物。同时通过对化学合成的氨

基葡萄糖全取代的聚赖氨酸进行酶催化反应，将糖链进行延长，得到含 2,4,8 个 SLe^x 糖苷-赖氨酸树枝状配体[311,312]，如图 5.125 所示。

R=Ac
R=H

图 5.124　糖基-氨基酸枝状物

前面我们所提的糖基树枝状化合物，是由糖基对已构成的树枝状化合物末端进行修饰而得到，这种方法被称为发散(divergent)的方法。含糖苷树枝状化合物除可以由发散的方法得到外，还能以汇聚(convergent)的方式合成，即先将糖基以寡聚(如 2,3,4,6-聚体等)的形式合成得到，再将多个此种糖基寡聚体同时汇聚到一个小的核心上，得到树枝状的糖基化合物。如 Jayaraman[313]等通过三 *N*-羟基的琥珀酰亚胺酯和三个糖苷三聚体反应，用汇聚的方法同样得到了含九个糖基的树枝状化合物。1997 年，Jayaraman[314,315]还尝试用 6×6 的方式汇聚得到含 36 个糖基片段的枝状物，但由于立体阻碍和核心内部空间有限，限制了反应的进行，没有得到所需要的产物，而通过 3×12 的方式用三羧基的苯环衍生物和糖苷的十二聚体反应，通过形成酰胺基而得到了含 36 个糖苷键的树枝状化合物(见图 5.126)。

图 5.125　通过化学合成和酶合成相结合得到糖苷-赖氨酸树枝状配体

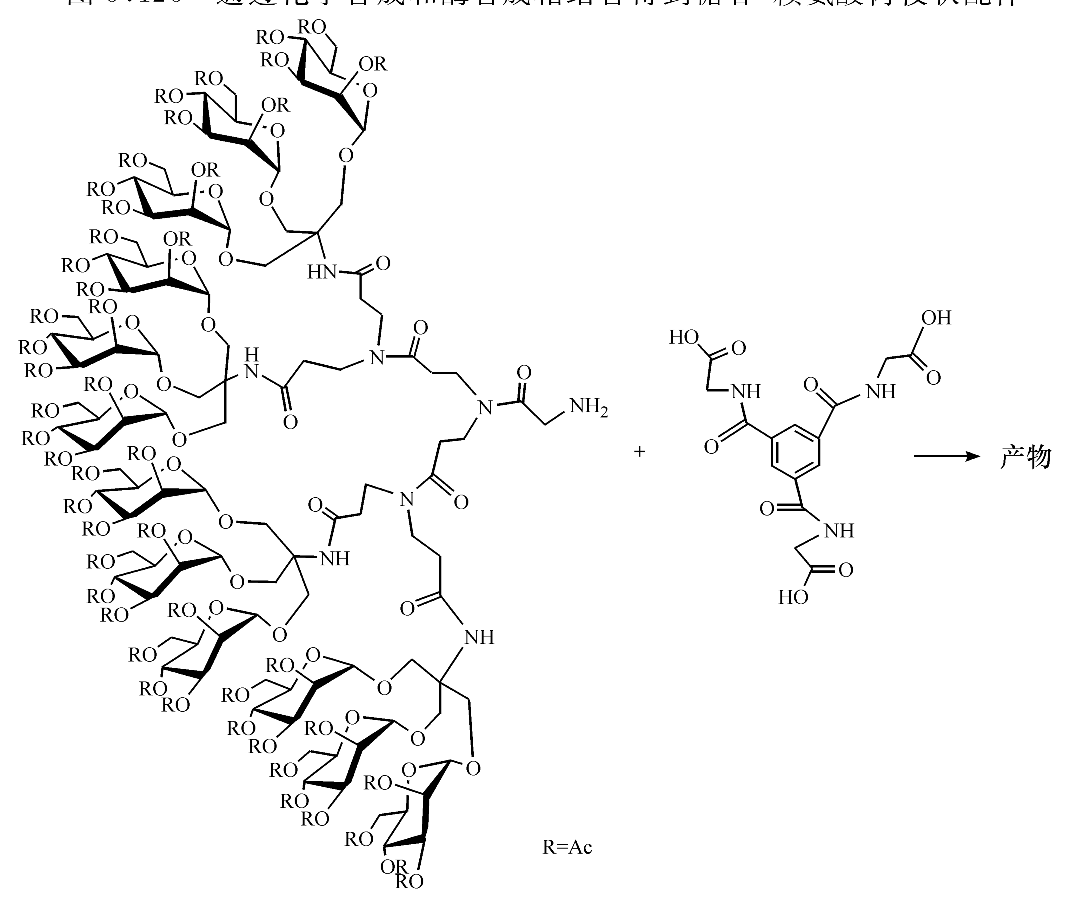


图 5.126　通过汇聚的方法得到的糖苷树枝状配体

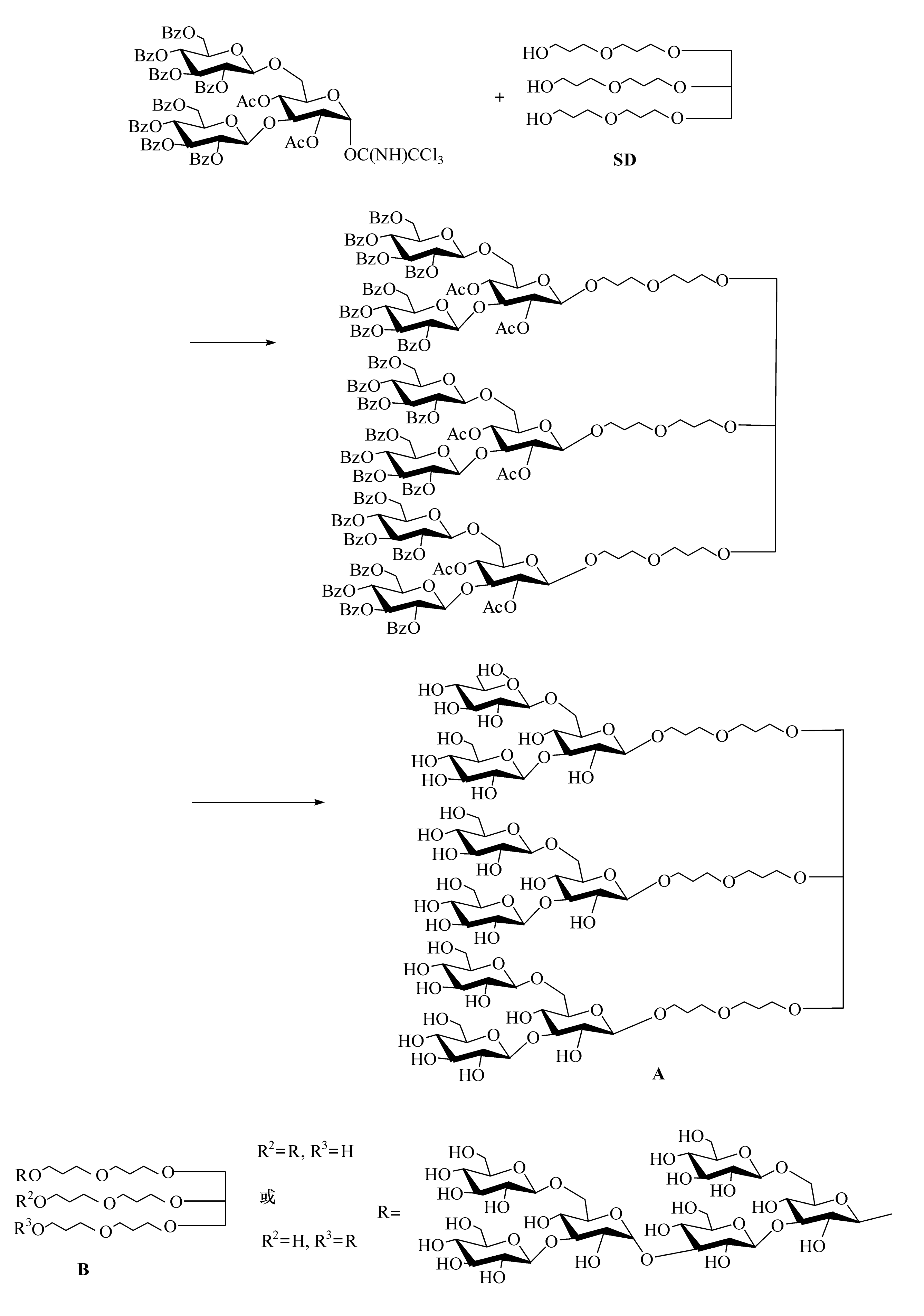


图 5.127　大的寡糖簇合体

孔的研究组尝试了用甘油与溴丙烯反应,然后将末端的烯基转化为一级羟基,这样重复一次,从而得到了一个三分支的骨架 **SD**,在此骨架上接上三个三糖,取得了成功,得到了簇合体 **A**。但是在使骨架 **SD** 与六糖配体连接时,遇到了困难,无论重复几次偶联的反应,最多只能接上两个配体,因此得到的是混合物 **B** (见图 5.127)。这说明在制备糖基簇合体时,对糖基配体的大小还是有限制,大的寡糖配体由于空间位阻大,很难形成分支多的簇合体[316]。

5.8.3 以芳烃和大环为框架的树枝状物

杯状芳烃,杯状间羟基芳烃的易得性和人们对其相关知识了解地逐步深入,使得它们和大环或氮杂大环一样,也能作为一些多效价糖基簇合物的刚性框架。杯状芳烃形成的糖基簇合物有着特殊纳米级束状的分子结构(见图 5.128),能够作为主体发挥对特定客体的内含作用,也能作为糖基配体和其他的蛋白质或糖基相互作用。

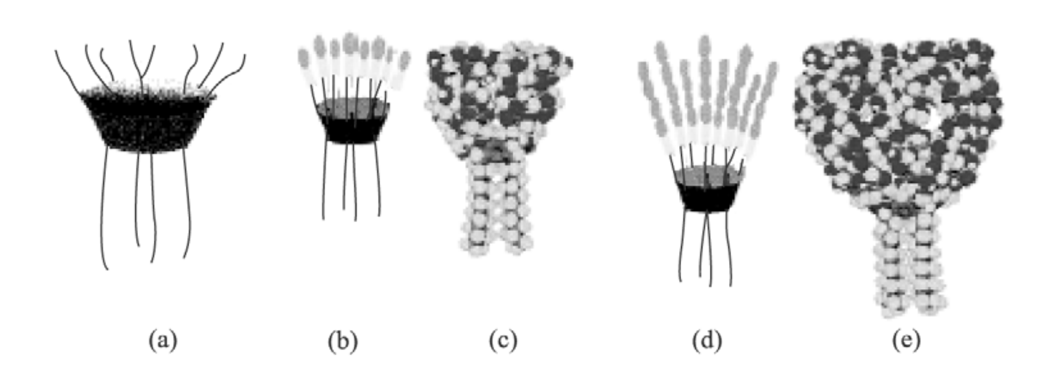


图 5.128 偶联前后的分子结构模拟图
(a) 未嫁接糖苷键时的模拟图, (b)~(e) 偶联后的分子结构模拟图

合成环状底物的糖基簇合物时,先用不同的功能基对芳烃进行取代,如在框架上引入带氨基、酰氯基团、羟基、醛基和卤代物等各种官能团的支链,再使糖基衍生物与之进行连接, 得到各种多效价树枝状的糖基配体。杯状芳烃连接的氨基和糖的内酯反应,同样能得到开链式糖基的簇合物[317, 318](见图 5.129)。

用芳环的氨基衍生物和糖苷的酰氯衍生物进行反应[319],如图 5.130 所示。

用杯状芳烃取代支链上的醇羟基为受体,乙硫基糖苷为供体,得到氧苷连接的糖基簇合物[320],如图 5.131 所示。

用杯状芳烃支链上的醛基和含糖苷的 Wittig 试剂,在四氢呋喃和六甲基磷酸三酰胺的混合溶剂里,在等当量的丁基锂存在下反应能得到碳连接的糖基簇合物,如图 5.132 所示。

用芳烃的四硫醇衍生物和乙酰化的 2-溴乙基糖基衍生物反应,也可以方便高效地得到硫醚连接的糖基簇合物[321],如图 5.133 所示。

R=$(CH_2)_{12}CH_3$

X=H ⟶ X=$CH_2CH_2NH_2$ ⟶ X=CH_2CH_2NH

图 5.129　杯状芳烃连接的氨基和糖的内酯反应得到开链式糖基的簇合物

图 5.130　以芳环的氨基衍生物和糖苷的酰氯衍生物进行反应得到产物

图 5.131　醇羟基为受体、乙硫基糖苷为供体的反应

图 5.132 C-糖基取代的杯状芳烃的合成

图 5.133 用四硫醇衍生物和 2-溴乙基糖基衍生物反应得到所需产物

通过氨基和异硫氰酸酯的糖基衍生物反应,生成硫脲基是应用最广泛的反应,以大环为框架的簇合物也不例外。有多种大环框架的糖基枝状物利用此类反应合成得到[322,323]。

5.8.4 以糖环为核心的簇合物

糖类是多官能团的化合物。作为起始的手性材料,糖类的多官能团是手性合成中的不利因素;但在簇合物的设计合成中,糖类却是很好的多官能团核心起始分子,而且可以得到手性的簇合物[324]。

在合成糖环为核心的簇合物时,必须先将糖环上的羟基转化成其他的官能团,并接上不同长度的连接臂,其中烯丙基醚是非常有用的连接臂[325,326]。如将糖环上的烯丙基直接和全乙酰化保护的半乳糖 1-硫醇进行加成,直接得到以糖环为核心的树枝状糖苷簇合物[325],如图 5.134 所示。

将糖环上的烯丙基转换成 2-羟乙基,3-羟丙基,2-氨基乙基和氨基-3-硫-己基等基团后,能利用这些基团进行进一步的反应。如糖环的氨基和糖的异硫氰酸酯偶联,如图 5.135a;以糖环羟基为受体、Schmidt 试剂为供体,在促进剂催化下进行偶联反应,如图 5.135b;利用 amino-3-thia-hexyl 基团和糖基的羧酸衍生物在二甲基甲酰胺中偶联,如图 5.135c,都可得到糖为核心的糖苷的簇合物[327～329]。

图 5.134　糖环上烯丙基和全乙酰化糖的 1-硫醇加成，得到以糖环为核心的树枝状化合物

图 5.135　糖环上的烯丙基转换成多种官能团，合成一系列的以糖环为核心的枝状物

5.8.5 以环糊精为框架的糖苷配体

环糊精是天然的环状寡糖,对许多客体分子有良好的携带功能。现在它作为辅助添加剂(如携带剂、增溶剂、稀释剂)存在于很多药物中。将糖基片段嫁接到环糊精上能增加其水溶性,增加对所输送的药物镶嵌能力,因此,环糊精的糖缀合物是一类很有前途的化合物。1994 年报道了合成全取代的环糊精以来[330],有许多以环糊精为框架的糖簇合物被合成。

Kassabl 和 Defaye 等[331~333]用各种糖基的异硫氰酸酯或羧酸衍生物，分别与全氨基取代或单取代的环糊精偶联,合成了一系列不同臂长的、单取代或全取代的环糊精,用于研究糖基与环糊精的连接臂的长度和取代糖基的数量对产物的性能的影响,如图 5.136 所示。

图 5.136　通过环糊精的氨基衍生物合成的糖苷枝状物

Stoddart[334,335]通过烯丙基取代的环糊精，与 β-硫醇的葡萄糖或 β-硫醇的乳糖,在汞灯的紫外线照射下进行光加成反应,有效地合成了正面、反面或两面都全取代的环糊精,这是一种有效而新颖的方法,如图 5.137 所示。

用 6-位全碘代的环糊精与不保护的糖的硫醇钠盐反应,可以得到半乳糖、氨基葡萄糖、乳糖、氨基乳糖全取代的 β-环糊精,产率达到 78%～88%[65],见图 5.138a;用全乙酰化的葡萄糖的假硫脲盐;四乙酰化的甘露糖的 1-脱氧-1-硫醇分别进行亲核取代能得到相应的各种糖基的 β-环糊精簇合物[336],如图 5.138b、c,产率 85%～98%;还可以用此方法将鼠李糖,甘露糖的二聚衍生物与全碘代的 β-环糊精进行亲核取代,得到高度支链化的含 14 个天线的环糊精-糖基簇合物[337],如图 5.138d。

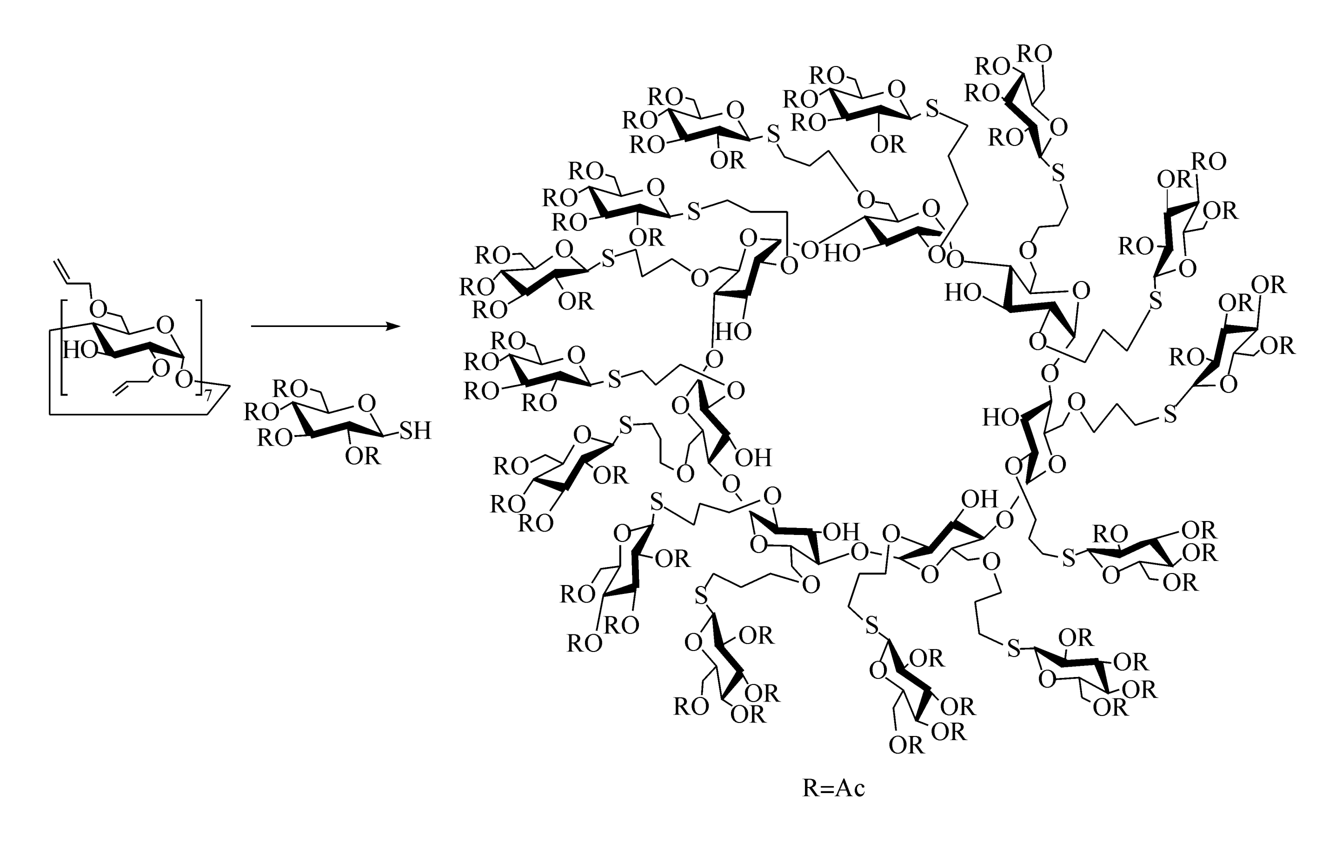


图 5.137　通过光加成反应合成环糊精为框架的糖簇合物

图 5.138　通过环糊精的碘代衍生物合成的糖苷枝状物

5.8.6 两种特殊的树枝状化合物

Sebastian[338]用 $OHCC_6H_4PPh_2$ 或其类似物和 $N_3P(S)(NMeNH_2)$ 交替重复聚合得到的树状物末端的氨基和醛基偶联，得到一类特殊的树枝状糖苷化合物，如图 5.139 所示。

图 5.139 一类特殊的树枝状糖苷化合物

2000 年，Takahashi[339]等还将糖基的六聚体通过螯合作用汇聚到 Gd_2O_3 上，得到另一类新型的树枝状化合物，如图 5.140 所示。

R=Ac

图 5.140　一类特殊的树枝状糖苷化合物

5.8.7　以碳硅烷为框架的枝状物

碳硅烷以其独特的性质也被发展成为糖基簇合物的框架，其特点是：①碳硅烷进行扩展的合成步骤很简单；②成为聚合物时的相对分子质量相对较小；③相对于聚酰胺而言，碳硅烷是中性的；④碳硅烷是生物惰性的。

已有的碳硅烷和糖基片段之间的连接是通过硫醚连接得到。Matsuoka[340～342]用液氨作溶剂，将糖的苄基硫醚的衍生物经过 birch 还原（Na 在液氨中）还原成硫醇和碳硅烷上的 ω-溴发生 S_N2 的取代、重新乙酰化一锅三步反应，得到了产物。利用该方法得到了多个含糖基的碳硅烷树枝状化合物，如图 5.141 所示。

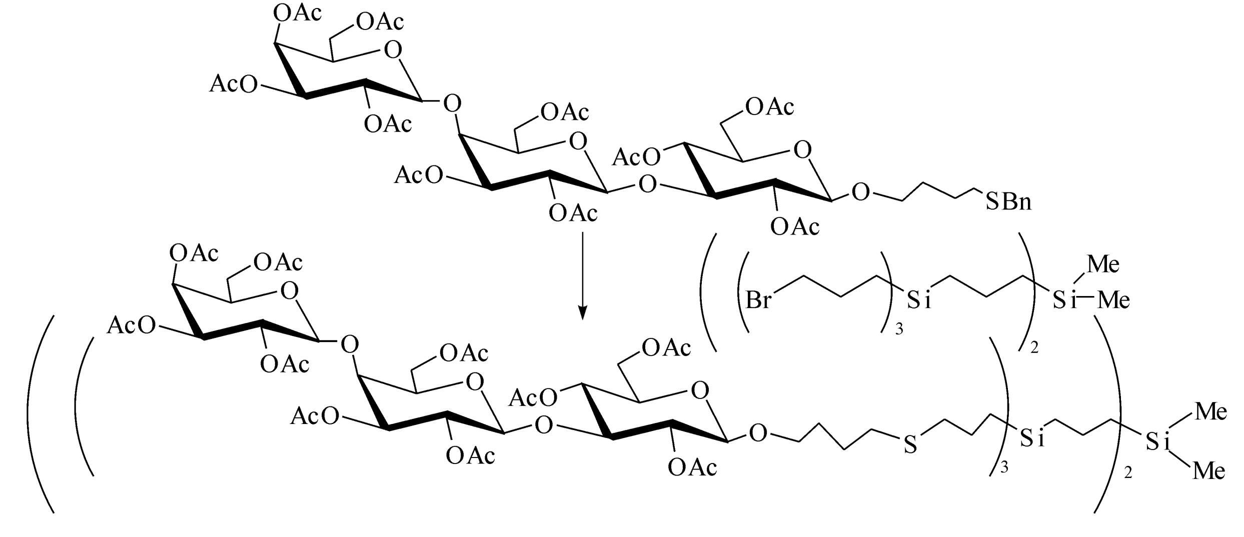


图 5.141　含糖基的碳硅烷树枝状化合物

或者通过硫代乙酸酯和 ω-溴代的碳硅烷在一锅内进行多步反应(*O*-、*S*-去乙酰化,S_N2 取代,重新乙酰化),高产率(84%)地得到乙酰化保护的糖基簇合物,如图 5.142。

图 5.142 由糖的硫代乙酸酯合成碳硅烷枝状物

5.8.8 其他低价的树枝状配体的合成

除了上面介绍的几种常见的用做簇合物的框架外,还有多种化合物[343~345]也可以作为框架来合成糖基簇合物。M. A. Maier 等[346]利用胆烷这种生物分子作为框架底物,用均相和固相合成两种方法得到了胆烷为核心的糖基簇合物,如图 5.143 所示。

图 5.143 胆烷为核心的糖基簇合物的合成

Danishefsky[347～349]等通过糖肽间的结合得到多种糖肽的簇合物，如图5.144所示的三价簇合物。

图5.144 通过糖肽间的结合得到糖肽的簇合物

Katajisto[350]将 *r*, *r*-bis(aminomethyl)-β-alanine 的氨基用不同的保护基团进行保护，分别进行脱保护后，和不同的糖肽在二甲基甲酰胺中在HOBt(1-hydroxy-benzotriazole)的存在下反应，可以得到含三个不同糖肽基的三价的簇合物(见图5.145)，通过此方法可以合成各种各样的糖基簇合物，这为糖基簇合物库的建立提供了一种可行的方法。

图5.145 不同糖肽基的三价的簇合物

此外还有很多的小分子(如赤藓醇[351,352])能用做框架来合成多效价的糖基配体。

5.8.9 结束语

多效价的树枝状糖苷配体是一种新型的、有生物学和医学用途的生物分子,能通过汇聚(convergent)和分散(divergent)两种途径高效率地获得。根据对合成的多种不同核心、不同形状和不同支链的多效价树枝状糖苷配体进行的生物测试,显示这些化合物有独特的性能:抑制病原对目标细胞的黏附、能黏附到炎症组织的白细胞上、能刺激细胞免疫性等等,是一类非常有前途的化合物,研究多效价的树枝状糖苷配体能为设计和合成药物提供新的途径。但现有的困难是:尽管多效价作用在生物体系里广泛存在,但很大程度上仍然是不可预测的;对多效价化合物的功能测试也不够完善;对作用的机理了解也不够深入。因此,设计和合成多效价的树枝状糖苷配体,并检测其生物功能是非常有挑战性的工作。相信经过科学家们的努力定能解决这些难题,并为多效价的树枝状糖苷配体找到广阔的应用前景,推动糖化学和糖生物学的研究发展。

5.9 β-甘露糖苷

5.9.1 β-甘露糖苷的存在

5.9.1.1 *N*-糖蛋白中 β-甘露糖苷

N-糖蛋白有着非常重要的生物功能,也是含 β-甘露糖苷最多的一类物质。*N*-糖蛋白中寡糖部分一般含有核心五糖和与其相连的寡糖链(天线部分)。根据这些寡糖链的结构和连接位点,可将 *N*-糖蛋白细分为高甘露糖型(high-mannose)、复杂型(complex)、杂化型(hybrid)和聚 *N*-乙酰胺基糖型(poly-*N*-acetyllactosamine)四类,以后在第 7 章中糖的存在部分还要详述[353～355]。

5.9.1.2 其他 β-甘露糖苷

在具有免疫诱导作用的酵母菌 *C. Albicans*[356]的细胞壁多糖的非还原端中,存在着 β-D-Man*p*-(1→2)-β-D-Man*p*-(1→2)-的连接[357],在魔芋多糖中存在着 β-D-Man*p*-(1→4)-连接的长链或者 β-D-Man*p*-(1→4)-β-D-Glc*p*-(1→4)-的片段[358],在细菌胶囊脂多糖中,在一些硬木或软木以及能作为食用和药用的田青胶中[359]也存在着很多 β-D-Man*p*-(1→4)-的连接。

5.9.1.3 β-氨基甘露糖苷的存在

β-氨基甘露糖苷广泛存在于细菌胶囊多糖和脂多糖[360]中,胶囊多糖如

Haemophilus influenzae 多糖[361]和 *Streptococcus pneumoniae* 19 F 中重复单元[→4]-β-D-ManpNAc-(1→4)-α-D-Glcp-(1→2)-α-L-Rhap-OPO(OH)-]中[362]。脂多糖，如 *Micuococcus luteus* 中 teichuronic acid 重复单元中三糖部分-α-D-Glcp-(1→4)-β-D-ManpNAc-(1→6)-α-D-Glcp[363]，革兰氏阴性菌系列[364]中 *Pseudomonas cepacia* 05、*Pseudomonas aeruginosa* X 和 *Aeromonas salmonicida* 含有 β-D-ManpNAc-(1→4)-L-Rhap 二糖单元，而 *Escherichia coli* 01A 含有 β-D-ManpNAc-(1→2)-L-Rhap 二糖单元。

5.9.2　β-甘露糖苷的合成

β-甘露糖苷和 β-氨基甘露糖苷的合成是糖化学家所面临的富于挑战性问题之一。甘露糖苷形成历程可分为邻基参与方式和非邻基参与方式。前者是指在 C-2 酯基的参与作用下主要生成 1,2-反式的糖苷键；后者在糖苷化过程中形成糖基碳正离子中间体 **A**，其电子效应也有利于生成 α-甘露糖苷键。所以，对甘露糖供体而言，无论是有邻基参与方式和非邻基参与方式，都容易生成 α-甘露糖苷键，如图 5.146 所示。

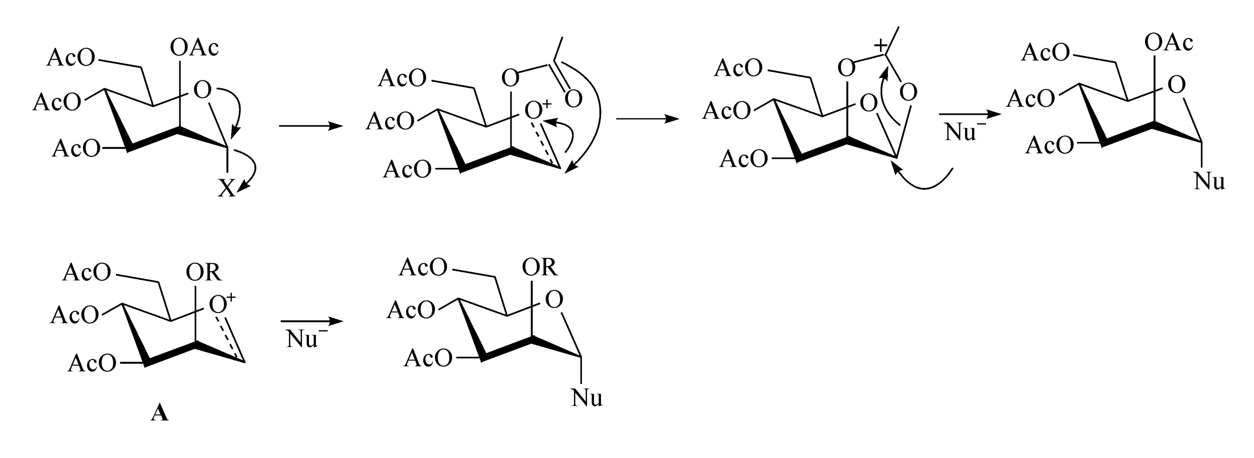


图 5.146　甘露糖苷化易生成 α-糖苷键

从热力学角度来看，甘露糖苷化易生成 α-糖苷键[365]。迄今为止，前人开展了大量的创新性的研究工作，创造了许多独特高效的合成方法。一些化学家对 β-甘露糖苷的合成方法进行了总结[366～373]。相对而言，β-甘露糖苷和 β-氨基甘露糖苷的合成难度较大，具体方法有如下几种：Koenigs-Knorr 偶联法；β-葡萄糖苷的 C-2 去保护，氧化还原法；C-2 氧代或 C-2 肟基卤代糖法；β-葡萄糖苷的 C-2 保护基的分子内或分子间的 S_N2 亲核取代法；分子内糖基配体转移(IDA)法；α-甘露糖基三氟甲磺酸酯经 S_N2 亲核取代反应构型转换法；β-甘露糖苷酶和定位重组 β-甘露糖苷转移酶法；异头碳游离基氢夺取法；二丁基锡复合物法；氟代甘露糖供体法；糖基磷酸酯法；2-(苄基甲酸酯基)苄基糖苷法—Latent Active 糖苷化；以及镧(Ⅲ)、镱(Ⅲ)、铕(Ⅲ)络合物法。下面依次论述这些方法。

5.9.2.1　Koenigs-Knorr 偶联法

Koenigs-Knorr 偶联法，也称卤代糖法，是指在银盐催化下，甘露卤代糖直接糖苷化生成 β-糖苷键，一些文献[366～369]对银盐催化下的 β-甘露糖苷键的合成进行了详细的综述。Ley[374]等以硅酸银为活化剂，将 α-溴代甘露糖与醇直接偶联得 β-甘露糖苷(79%)。Koenigs-Knorr 法的优点是具有较好的立体选择性和收率，但反应速度慢。另外，立体选择性受受体的结构影响甚大，Ogawa 及其合作者[375]用硅酸银-氧化铝为活化剂，将 α-溴代甘露糖与 4-OH GlcpNAc 偶联，结果发现立体选择性较差(β/α=8∶7)，但产率仍为 72%，如下反应式所示

硅酸银

$OH(CH_2)_8CO_2Me$，$-40℃$，CH_2Cl_2

Matta 与其合作者[376]以 C-2，C-3 为环状碳酸酯的 α-溴代甘露糖为糖基供体，氧化银为催化剂，与 2，4，6-三-*O*-苄基-α-D-甘露吡喃糖苄基苷偶联，得到 β-连接的双糖(78%)，如下反应式所示。

Ag_2O，$CHCl_3$　78%

以上反应都是在非均相条件下操作，反应速率慢，因此能分离出动力学控制的 β-连接的甘露糖苷产物。

5.9.2.2　β-葡萄糖苷的 C-2 去保护，氧化还原法

Kerékgyárto 等[377]采用氧化还原法合成了三糖 β-D-Xylp-β-D-Manp-(1→4)-GlcpNPhth，其中的甘露糖单元是由葡萄糖的 2-位氧化还原而得。首先使葡萄糖与氨基葡萄糖偶联，用的催化剂为三氟甲磺酸银，2-位羰基的还原剂为 $NaBH_4$，立体选择性为 β/α=7∶3，产率为 91%。Roy 及其合作者[378]成功地合成了 *Klebsiella* type 43 中 β-甘露糖苷二糖片断。首先使硫代苷供体 2-*O*-乙酰基-3-*O*-苄基-4，6-*O*-苄叉基-D-葡萄吡喃糖硫乙基苷与受体 2，3-二-*O*-苄基-6-*O*-对甲氧基苄基-α-D-葡萄吡喃糖烯丙基苷偶联，在供体 2 位酰基的参与下，得到 β-(1→4)-连接的葡萄糖—葡萄糖双糖，选择性脱除 2′-*O*-乙酰基，得到 **5.324**，用 DMSO-Ac_2O 法氧化 2′-位为羰基，得到 **5.325**，然后用 $NaBH_4$ 还原、乙酰化后得到 β-(1→4)-连接的甘露糖-葡萄糖双糖 **5.326**(见图 5.147)。

烯糖被公认为是合成 β-甘露糖苷最为成功的方法[379]，这一领域的主要人物

是 Danishefsky，Liu，Seeberger 及其合作者，他们提出了经烯糖 1,2-位环氧化，与糖基受体进行亲核取代反应，进行偶联，然后将 2′-位氧化，再还原的方法[380,381]。发现用该方法合成 β-(1→6)-甘露糖苷较为理想，产率较高，也可用于位阻较大寡糖合成，如 β-(1→4)-的连接，如图 5.148 所示。

图 5.147　由葡萄糖的 2-位氧化还原法得到 β-连接的甘露寡糖（1）

图 5.148　由葡萄糖的 2-位氧化-还原法得到 β-连接的甘露寡糖（2）

反应条件与试剂：a. DMSO，Ac_2O；b. $NaBH_4$，MeOH；c. Ac_2O，Py

烯糖用于 β-甘露糖苷合成的另一例子是核心五糖的合成[381]。由烯糖通过环氧化、与乙基硫苷反应、2-位氧化、$NaBH_4$ 还原、三甲基乙酰化，得到 β-甘露糖的乙基硫苷，然后与 3,6-位为游离羟基的烯糖受体反应得三糖 **5.327**，将其转化为三糖硫代苷供体 **5.328**，与双糖受体 **5.329** 偶联，得到 β-连接的五糖，然后将 2″-位的乙酰基选择性的脱除，再重复氧化、还原的过程，就能得到保护的核心五糖 **5.330**（见图 5.149）。不过纵观整个反应过程，并不让人感到是个简洁、实用的过程，更像用复杂的方程式来证明烯糖氧化还原的真实、可行。因为前面的三糖 **5.328** 可以用非常简单的方法，由甘露糖来制备（见 5.6.2 节）。

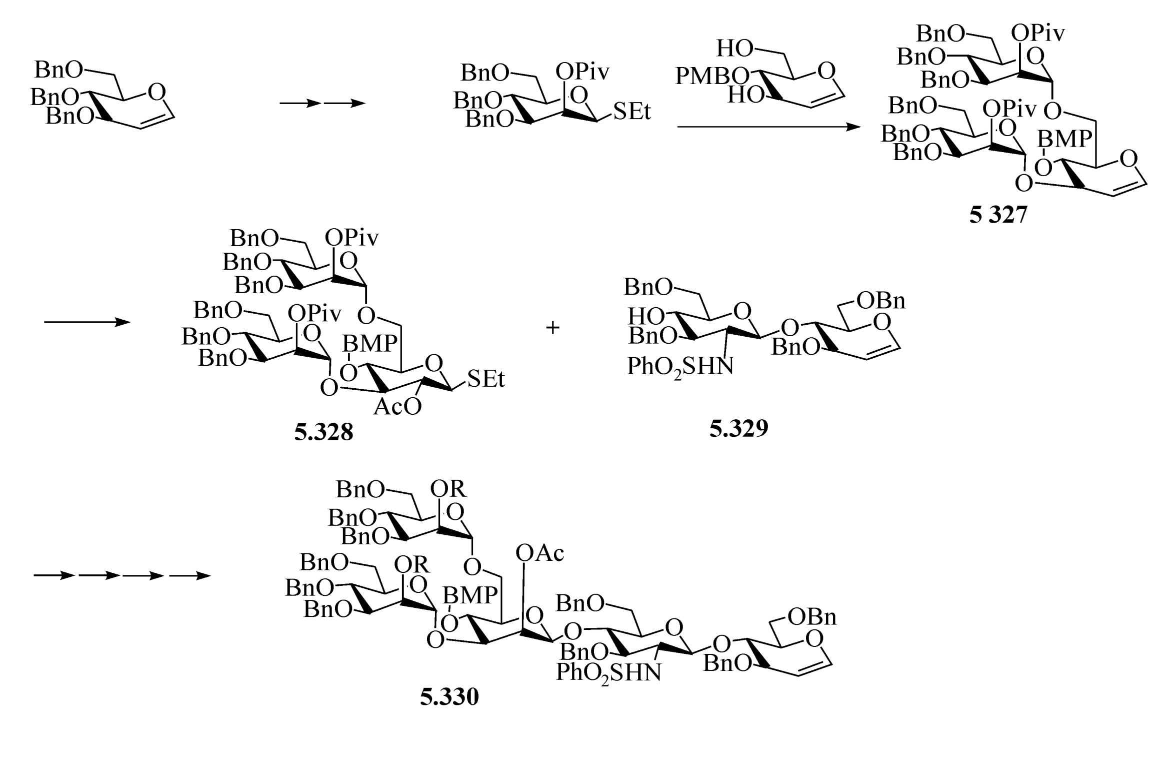


图 5.149　核心五糖的合成

5.9.2.3　C-2 氧代或 C-2 肟基卤代糖法

C-2 氧代或 C-2 肟基卤代糖法是以上两种方法的完美结合，可分别用于 β-甘露糖苷和 β-氨基甘露糖苷的合成。供体 α-羰基糖溴代物（ulosyl bromide）在 Koenigs-Knorr 反应条件下是经 S_N2 亲核取代历程生成 β-连接糖苷，立体选择性导向由 2-酮基的吸电子效应和催化剂银盐的协同作用共同控制，有利于受体从 β 侧进攻异头碳。例如，化合物 α-羰基糖溴代物 **5.331** 与受体反应，选择性生成 β-连接糖苷 **5.332**（C-3 为苄基[382]时，β/α＞20∶1，然而 C-3 为吸电子基团时，如 C-3-*O*-pivaloyl，立体选择性降低），产率达到 80%，用硼氢化钠还原，得到 β-连接的甘露糖-半乳糖双糖 **5.333**（77%），如图 5.150 所示。

Nitz 和 Bundle 采用全苄基保护的 α-羰基糖溴代物和全对氯苄基保护的 α-羰基糖溴代物为供体，按 C-2 氧代法依次合成了四糖 **5.334**[383]、五糖 **5.335** 和六糖

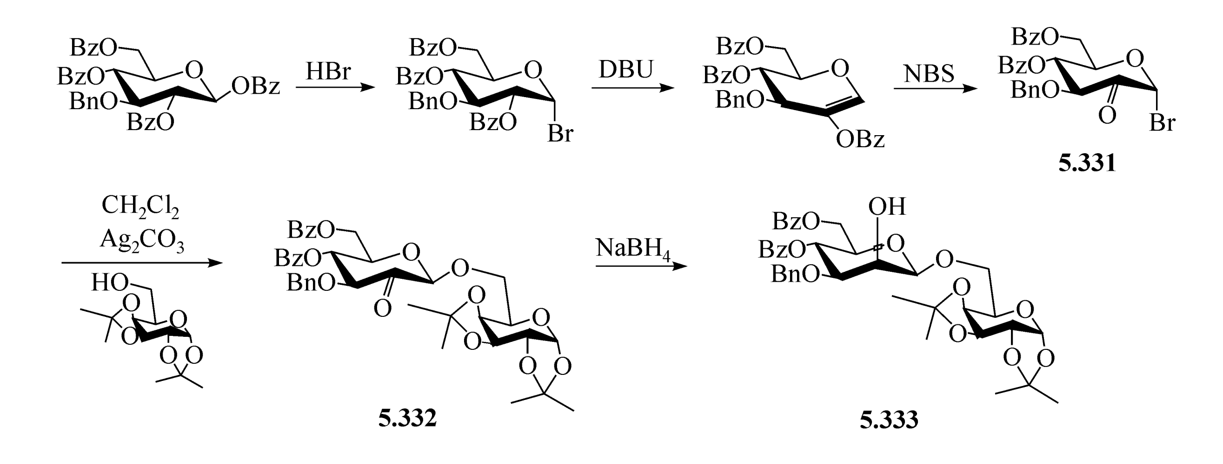


图 5.150　由 2-羰基溴代糖合成 β-连接的甘露糖(1)

5.336[384](见图 5.151)。研究中发现溶剂效应有利于形成 β-糖苷键,供体保护基的稳定性也影响糖苷化的立体选择性。

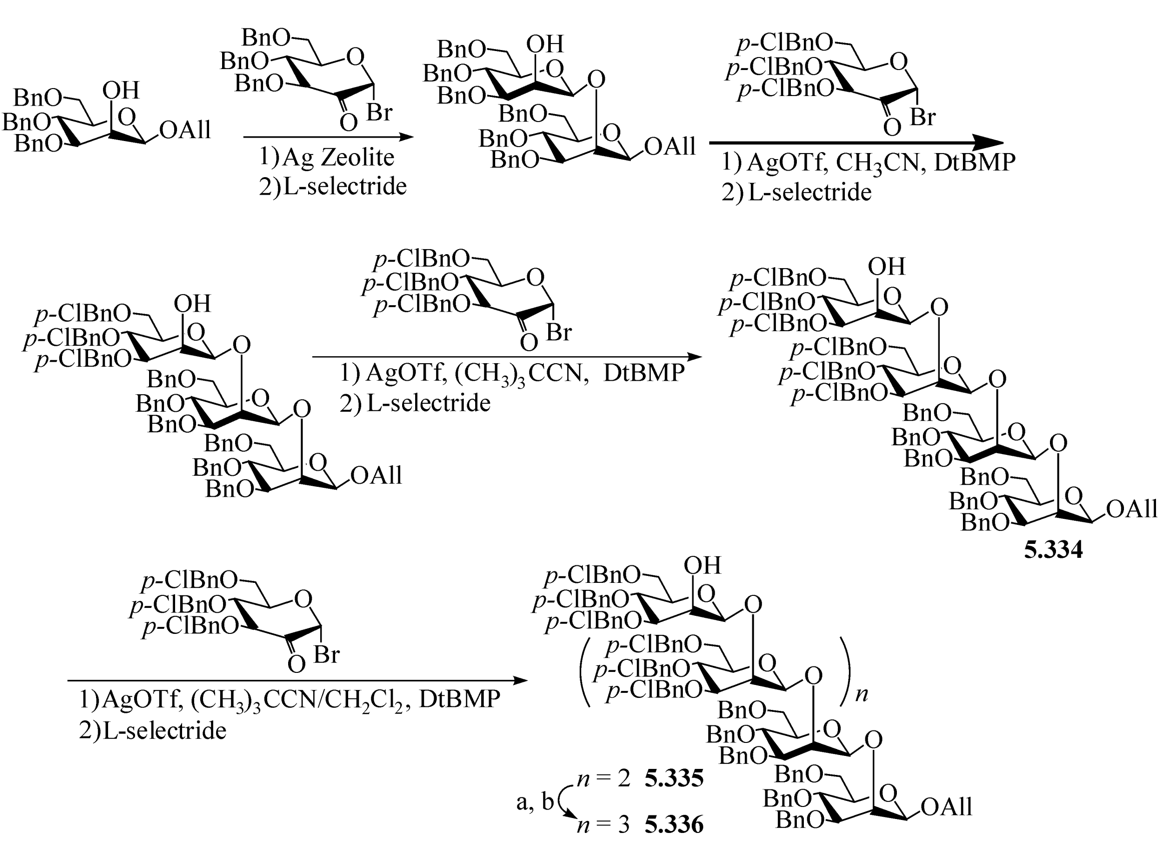


图 5.151　由 2-羰基溴代糖合成 β-连接的甘露糖(2)

类似的 C-2 肟基卤代糖也能用于-氨基甘露糖苷的合成。例如,肟基卤代糖供体 **5.337** 与 6-位为羟基的受体在活化剂硅酸银-氧化铝的催化下,偶联得双糖 **5.338**,立体选择性高。然后经还原得含 β-氨基甘露糖的双糖 **5.339**,两步产率为 74%[363],如图 5.152 所示。

用这个方法,还成功地合成了 *Streptococcus pneumoniae* serotype 19F 胶囊多

糖中的三糖重复单元。由 2-肟基溴代糖供体和 4-位为羟基的受体在 $AgCO_3$-Ag-zeolite 催化下反应 48h 生成二糖 **5.340**（85%）。然后经选择性还原肟基生成 β-连接的氨基甘露糖苷 **5.341**，通过数步反应将 **5.341** 变为相应的供体**5.342**，再与鼠李糖受体偶联，得到三糖，去保护后得到游离的三糖 β-D-ManpNAc-(1→4)-α-D-Glcp-(1→2)- α-L-Rhap[362]（见图 5.153）。按照上述方法 Kaji 等以 2-肟基溴代糖为供体还构建了二糖 β-ManpNAc-(1→4)-L-Rhap、β-ManpNAc-(1→3)-L-Rhap 和 β-ManpNAc-(1→2)-L-Rhap[364]。后来 Banaszek 等[385]改用温和的 $LiBH_4$-Me_3SiCl 为还原剂，Nicotra 及其合作者在此基础上高立体选择性、高收率地合成了 β-甘露糖苷和 β-氨基甘露糖苷[386]。

图 5.152　由 2-肟基卤代糖合成 β-连接的氨基甘露糖(1)

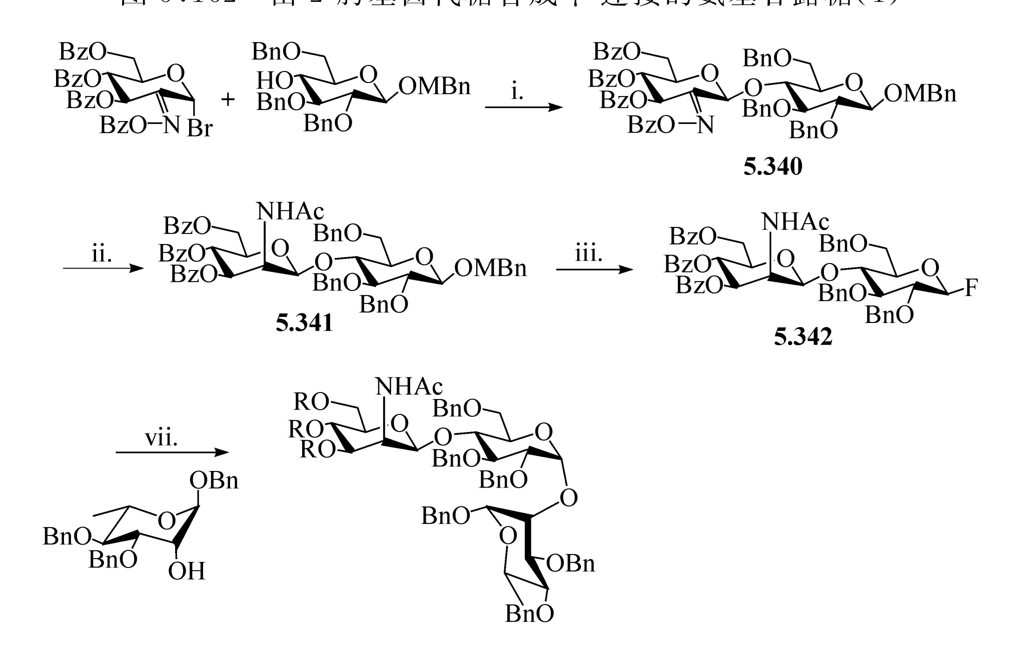


图 5.153　由 2-肟基卤代糖合成 β-连接的氨基甘露糖(2)

反应条件与试剂：a. Ag_2CO_3-Ag，沸石（产率 85%）；b. BH_3/THF，Ac_2O（产率 69%）；c. DDQ 44%；$SOCl_2$，DMF，100%；DAST（产率 72%）；d. $AgClO_4$-$SnCl_4$（产率 51%）

5.9.2.4　β-葡萄糖苷的 C-2 保护基的分子间或分子内的 S_N2 亲核取代法

(1) 分子间的 S_N2 亲核取代法

Sato 等创造了一种新的方法来合成 β-甘露糖苷和 β-氨基甘露糖苷，他利用 CsOAc 与 β-葡萄糖苷的 C-2 保护基(三氟甲磺酸基)发生 S_N2 亲核取代反应，生成相应的 β-甘露糖苷。这一方法也可用于 C-2 直立键上叠氮基导入，进一步反应可得 β-氨基甘露糖苷[387](见图 5.154)，该方法在收率方面更具优势。

图 5.154　由 2-三氟甲磺酸基取代的葡萄糖合成 β-连接的甘露糖苷

反应条件与试剂：a. $CsOCOCF_3$, 18-crown-6, MePh DMF，回流；aq. $NaHCO_3$, MeOH 产率 76%；b. $CH_2(OMe)_2$, P_2O_5, DCE，产率 93%；c. NaOMe, MeOH，产率 100%；d. $CsOCOCF_3$，回流，产率 94%；e. CsOAc, 18-crown-6, MePh, r.t.，产率 84%；f. Bu_4NN_3，苯，超声波，产率 91%；g. 5% Pd/C，苯，then Ac_2O，产率 88%

Ajisaka 与其合作者成功合成了壳二糖中 *N*-糖蛋白核心三糖[388]。该方法主要应用 NIS-TfOH 为催化剂，使 3-*O*-乙酰基-2-*O*-氯乙酰基-4,6-*O*-苄叉基-β-D-葡萄吡喃糖硫乙基苷供体与氨基葡萄糖双糖受体偶联，C-2-氯乙酰基的邻基参与立体选择性形成 β-连接的三糖 **5.343**，将 **5.343** 的氯乙酰基脱除，再用三氟甲磺酸基取代，得到三糖 **5.344**，再与 CsOAc 反应，进行分子间的 S_N2 亲核取代，就得到了 *N*-糖蛋白核心三糖 **5.345**，见图 5.155。

糖环上氧原子的轴向未成键电子，对分子间的 S_N2 亲核取代反应的立体化学影响较大，即不利于 C-2 构型翻转，通常采用超声波减弱这一不利因素的影响。用三氯乙酰亚胺酯为供体，路易斯酸为催化剂，与活性较高的 6-OH 受体或位阻较大的 4-OH 受体反应来合成 β-葡萄糖苷，然后转变成 C-2 三氟甲磺酸酯，再在 *n*-Bu_4NOAc 存在下经分子间的 S_N2 亲核取代反应生成 β-甘露糖苷，产率比较高，反应活性也比 CsOAc 存在下的分子间 S_N2 亲核取代反应高，见图 5.156。

Schmidt 和 Weiler 采用容易得到的 5 个合成子[389]来合成 *N*-糖蛋白中双天线九糖和十糖，其合作策略是利用三氯乙酰亚胺酯为供体进行糖苷化，总步骤少，产

率比较高。合成子 **I**、**II** 和 **III** 经数步反应得三糖 **5.346**，然后将 C′-2-OH 变为 C′-2-OTf，随后用四丁基硝基铵处理，水解去苄叉基，苄基化得含 β-甘露糖苷的关键中间体三糖 **5.347**（见图 5.157），其他合成子和中间体在此不做介绍。

图 5.155　由 2-三氟甲磺酸基取代的葡萄糖合成 *N*-糖蛋白核心三糖

图 5.156　由 2-三氟甲磺酸基取代的葡萄糖合成 β-连接的甘露寡糖

前面已提到采用叠氮基作为亲核试剂，可制备 β-叠氮基甘露糖苷，进一步可转化成 β-氨基甘露糖苷。基于这一合成策略，Kaji 成功地合成了 *Streptococcus pneumonia* serotype 19F 胶囊多糖中三糖片断[362]。首先使二糖 2′-位的苯甲酰基脱除，然后转化为三氟甲磺酰基，得到 **5.348**，然后经分子间 S_N2 亲核取代反应得

β-叠氮基甘露糖苷 **5.349**。再用还原法选择性地将苄叉基变成 6-*O*-苄基保护的二糖,随后 4-*O*-乙酰化得供体。然后与鼠李糖受体偶联,分离纯化,将叠氮基变为乙酰胺基,得到三糖 **5.350**, 见图 5.158。

图 5.157　由取代 2-三氟甲磺酸基来合成 β-连接的甘露寡糖

反应条件与试剂:a. Tf_2O, Py(93%); b. $TBANO_2$, MeCN(57%); c. BnBr, NaH, TBAI, DMF(71%)

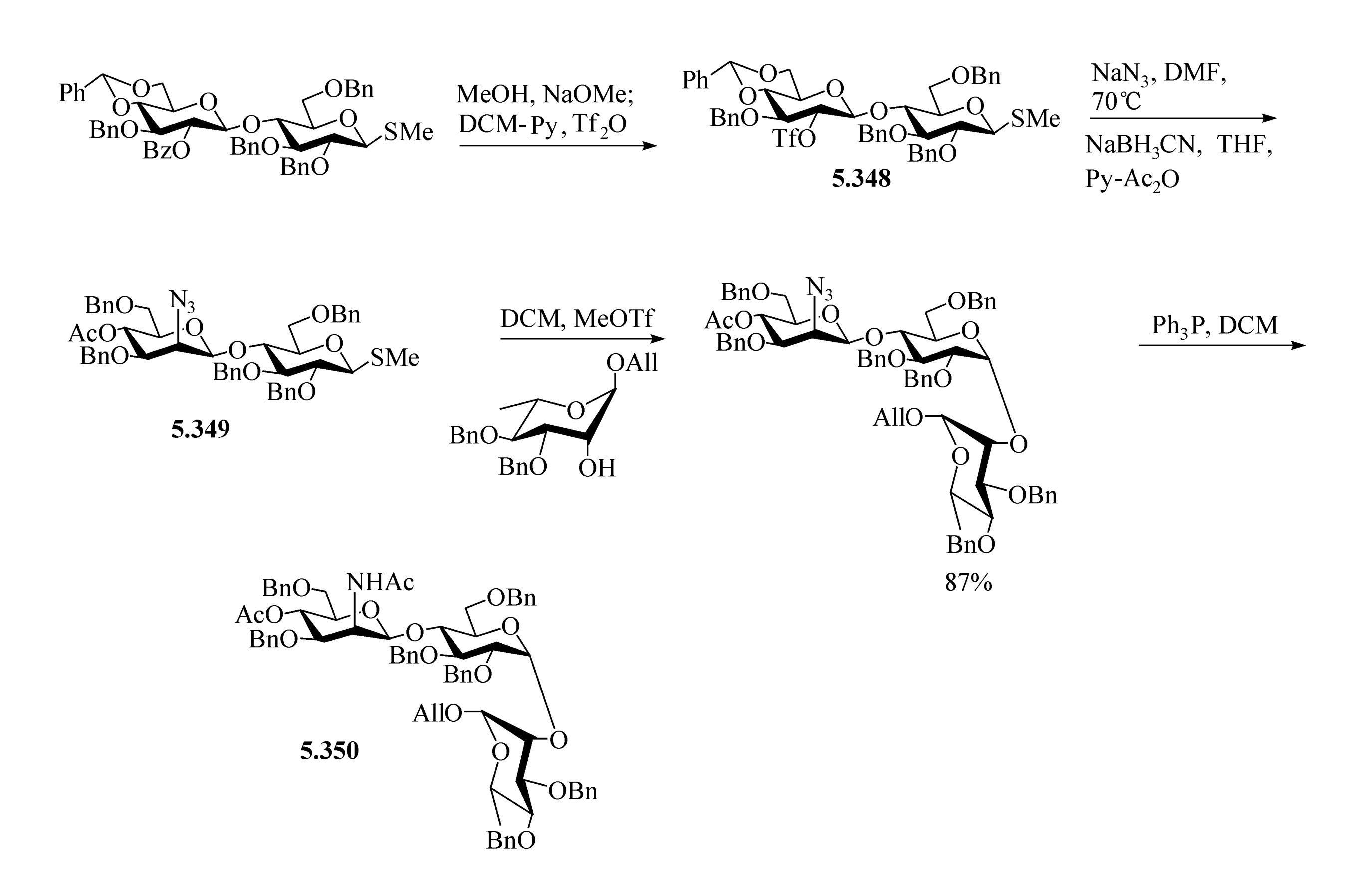


图 5.158　由叠氮基取代 2-三氟甲磺酸基来合成 β-连接的氨基甘露寡糖

(2) 分子内的 S_N2 亲核取代法

Unverzagt 使氨基葡萄糖双糖受体与葡萄糖单糖供体偶联,然后去三糖的氯乙酰基,将 C″-2-OH 变成 C″-2-OTf,得到三糖 **5.351**。随后进行分子内的 S_N2 亲核取代反应,即 C-3-氨基甲酸酯进攻 C-2-OTf,再经水解生成含二醇的 β-甘露糖苷三糖

5.352,见图 5.159[390]。

图 5.159 由分子内基团取代 2-三氟甲磺酸基来合成 β-连接的氨基甘露寡糖

5.9.2.5 分子内糖基配体转移(IDA)法

分子内糖苷配体转移(IDA)法,也称为双功能基连接方式的分子内糖苷化,在 5.5 节中已经叙述。这里主要谈该方法在合成 β-连接的甘露寡糖方面的应用。该法糖苷化反应一般分两步:首先使受体进攻连在供体上的双功能基(CR_2 或 SiR_2),得到连接臂相连的中间物,然后在活化剂作用下,供体上的离去基团(下图中是 SEt)离去而形成异头碳糖基正离子,受体部分进攻异头碳。与此同时,受体及供体与双功能基相连接的键断裂,新的糖苷键也随之形成。为高效地合成目标产物,必须确保两步反应都有较高的收率,因此,必须采用温和的反应条件,保证受体及供体与双功能基相连接的键断裂前,受体部分能充分地转移到供体的异头碳上,并与之相连。

(1) 异丙叉基缩酮栓

异丙叉基缩酮能作为双功能基将供体与受体拴住[391, 392]。2-*O*-异丙烯基甘露糖供体在酸催化下与 6-*O*-或 4-*O*-未保护的受体进行加成反应,生成异丙叉基缩酮衍生物。然后在促进剂活化下生成立体专一的 β-糖苷键,产率也比较高。用邻苯二甲酰胺基葡萄糖作为受体,同样得立体专一的 β-连接的产物(见图 5.160),但是产率较差(第一步为 55%,第二步为 51%)。

当 Barresi 将这一方法扩充到二糖或三糖供体和二糖受体来合成 *N*-糖蛋白核心五糖时[393],该法呈现明显的局限性。由于空间位阻,糖基缩酮难以形成,产率急剧降低,当选用高空间位阻的二糖供体时,几乎不反应。糖苷化立体选择性很高,但产率很低。

近期报道了改进的方法,用丁二酰亚胺基碘中的碘引发来代替酸催化制备糖基缩酮或缩醛[394, 395]。以 2-*O*-异丙烯基或丙烯基的甘露糖硫代苷为供体,采用 6-OH 的半乳糖、葡萄糖、甘露糖衍生物以及非糖物质为受体。用一锅法成栓和糖苷化,成功合成了 β-连接的甘露糖苷(见图 5.161)。

(2) 对甲氧基苄叉基缩醛栓法

采用对甲氧基苄叉基作为受体和供体连接的双功能基,用氟代糖为供体[396],见图 5.162。这一方法不仅可避免异丙叉基缩酮形成的不利因素,还具有另一优点。糖基缩醛的形成不是酸催化的加成反应,而是经氧化反应生成的甲氧基苄基碳正离子的加成反应。生成的糖基缩醛不需分离纯化,可直接在 $AgClO_4/SnCl_2$ 催化下进行糖苷化。因此可以高收率(总产率为 74%)合成立体专一的 β-连接的甘露糖苷。用 4-OH 的葡萄糖或邻苯二甲酰胺基葡萄糖受体同样得立体专一的 β-连接的甘露糖苷,但产率偏低(前者为 52%,后者为 40%)。这可能是受体活性低,糖苷化困难。

图 5.160　分子内糖苷配体转移(IDA)法合成 β-连接的甘露寡糖

图 5.161　碘引发的异丙叉基缩酮栓法

图 5.162　氟代糖为供体的对甲氧基苄叉基缩醛栓法

由于硫代苷在 DDQ 中非常稳定，因此，采用硫代苷为供体，反应产率可显著得到改善[397, 398]，用这个方法成功地合成了 *N*-糖蛋白的核心五糖中的双糖片断 β-Manp-(1→4)GlcpNAc，总产率为 83%，见图 5.163。

图 5.163　硫代糖为供体的对甲氧基苄叉基缩醛栓法

对甲氧基苄叉基缩醛栓法最成功的应用是 N-糖蛋白的核心五糖的全合成[399,400]，见图 5.164。首先，将三糖硫供体 **5.353** 与二糖受体 **5.354** 在 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-二苯醌(DDQ)中偶联生成相应的缩醛，然后经甲基三氟甲磺酸酯(MeOTf)催化的分子内糖苷化，生成立体专一的 β-连接的甘露五糖 **5.355**，脱保护后可得核心五糖。按类似的方法，也成功地合成了 N-糖蛋白中 6-O-α-岩藻糖苷化的核心五糖衍生物[401]和双天线核心六糖[402]。

图 5.164　对甲氧基苄叉基缩醛栓法合成 N-糖蛋白的核心五糖

Matsuo 和 Ito 将单糖供体和二糖受体偶联形成对甲氧基苄叉基缩醛栓，经分子内糖基化立体专一地得到 β-连接的甘露糖苷的三糖 **5.356**。将三糖变为相应的受体 **5.357**，再与供体硫代甘露三糖偶联生成六糖，脱除环己酮的缩酮保护基，得到六糖受体 **5.358**，再与供体氟代甘露四糖偶联生成十糖 **5.359**，脱除硅烷保护基，再次偶联还能得到更大的寡糖[403]，见图 5.165。

(3) 丙叉基缩醛栓法

丙叉基缩醛栓法也是用来合成 1,2-顺式的糖苷键的方法之一。将 2-O-烯丙基保护的氟代甘露糖进行烯丙基异构化及与受体成栓化，然后经分子内糖苷化反应，立体选择性较好地得到了 β-甘露糖苷产物[404]。与一级羟基受体形成的中间体产率很高(98%)，接近于定量，由连接臂连接的中间体转化为双糖的产率适中(61%)，而与二级羟基受体形成的中间体产率稍低(73%～83%)，由中间体转化为双糖的产率也稍低(50%～55%)，见图 5.166。

(4) 硅栓法

硅栓法也是合成 β-连接的甘露糖苷的方法之一。6-OH 的受体与二氯二甲基硅烷反应生成糖基一氯二甲基硅基酯，再与 2-OH 的甘露糖硫代苷偶联得硅缩酮“二糖”[405]。用间氯过苯甲酸(MCPBA)氧化硅缩酮成亚砜，接着在促进剂活化下

发生分子内糖苷化反应,生成2-位未保护的β-连接的甘露糖苷(产率为68%)。α-和β-连接的甘露糖硫代苷呈现类似的结果,见图5.167。

图5.165 对甲氧基苄叉基缩醛栓法合成大的寡糖

合成类亚砜的另一优化方法是,一锅法将供体亚砜与二氯二甲基硅烷反应,再

图 5.166　丙叉基缩醛栓法合成 β-连接的甘露糖

图 5.167　硅栓法合成 β-连接的甘露糖

与受体(伯羟基或仲羟基)偶联,然后经分子内糖苷化反应得 β-连接的甘露糖苷[63]。图 5.168 中第一行描述了亚砜供体与 6-OH 受体的反应,中间一行列出了所用的 2-OH、3-OH 和 4-OH 的葡萄糖受体的结构,结构式下面的一对数字分别表示生成硅栓中间物的产率和最后进行分子内糖苷化反应的产率。由图中可以看出,无论用何种受体,生成硅栓中间物的产率都很高(78%～98%)。而分子内糖苷化反应的产率,对不同受体有很大差别。对 6-OH 受体达 92%,对 2-OH 和 3-OH 受体,分别达到 65% 和 82%,而对 4-OH 受体的收率差(12%～54%),其中以 4-OH 的 α-葡萄糖甲基苷 **5.360** 作为受体目标产物的收率只有 12%,主要得非反应中心连接的产物,即易形成硅栓连接的二糖 **5.361**,见图 5.168 下方。

5.9.2.6　α-甘露糖基三氟甲磺酸酯经 S_N2 亲核取代反应构型转换法

α-甘露糖基三氟甲磺酸酯经 S_N2 亲核取代反应构型转换法也可称为硫代糖法,Crich 小组研究最多[406]。4,6-*O*-苄叉化有改善糖苷化的立体选择性(β/α)的

图 5.168 糖基亚砜为供体硅栓法合成 β-连接的甘露糖

作用,因此该方法中,供体一般为 2,3-位双醚键-4,6-*O*-苄叉基(或 4,6-*O*-对甲氧基苄叉基,4,6-*O*-二甲氧基苄叉基)的甘露糖基亚砜或硫代糖。反应中间体为 α-甘露糖基三氟甲磺酸酯,然后与受体发生 S_N2 亲核取代反应,构型转换生成 β-糖苷键。该方法局限于上面提到的供体,但受体可千差万别,见图 5.169。偶联产物立体选择性 β/α=10∶1,当供体含 4,6-*O*-二甲氧基苄叉基时产率高达 80%,随着供体的空间位阻变大,产率和立体选择性都降低,但 β-糖苷依然是主要产物。

采用 C-2 位阻较小的苄基亚砜供体以及二氯甲烷为反应溶剂,可改善糖苷化的立体选择性。某些供体与伯羟基受体糖苷化能得到立体选择性专一的产物。此外,这些供体与活性低的 4-OH 受体进行糖苷化亦有较好的立体选择性,但产率不高[407]。

这个方法要用 4,6-*O*-苄叉化的供体是由于叉基对糖苷化过程中氧碳氧离子中间体的产生有抑制作用,波谱研究亦说明,活性较好的苄基亚砜供体在糖苷化中很快形成糖基三氟甲磺酸酯中间体[408]。研究表明,当加入小于化学计量的三氟甲磺酸酐,也能完全消耗供体,这说明反应副产物苄基三氟甲磺酸酯也是一很好的

亲电试剂,进攻富电子的亚砜。在 2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶参与下,可在低温下将硫代苷变为糖基三氟甲磺酸酯。这种改进的糖苷化方法在收率和立体选择性方面更具优势[408,409],用此方法首次完成了叔醇的 β-甘露糖苷化。

图 5.169　糖基亚砜经三氟甲磺酸酯中间体合成 β-连接的甘露糖

2001 年报道,采用供体Ⅰ、Ⅱ、Ⅳ、Ⅴ和受体Ⅲ、Ⅵ为关键合成子。成功地合成了(1→4)-和(1→3)-交替连接的全 β-D-甘露六糖 **5.362**,及全 β-(1→2)-连接的甘露八糖 **5.363**,前者是抗原 *Leptospira biflexaserovar* patoc strain Patoc 多糖中的片断,后者存在于 *C. albicans* 细胞壁磷肽甘露聚糖中[410],详细的步骤此处不再赘述,见图 5.170。

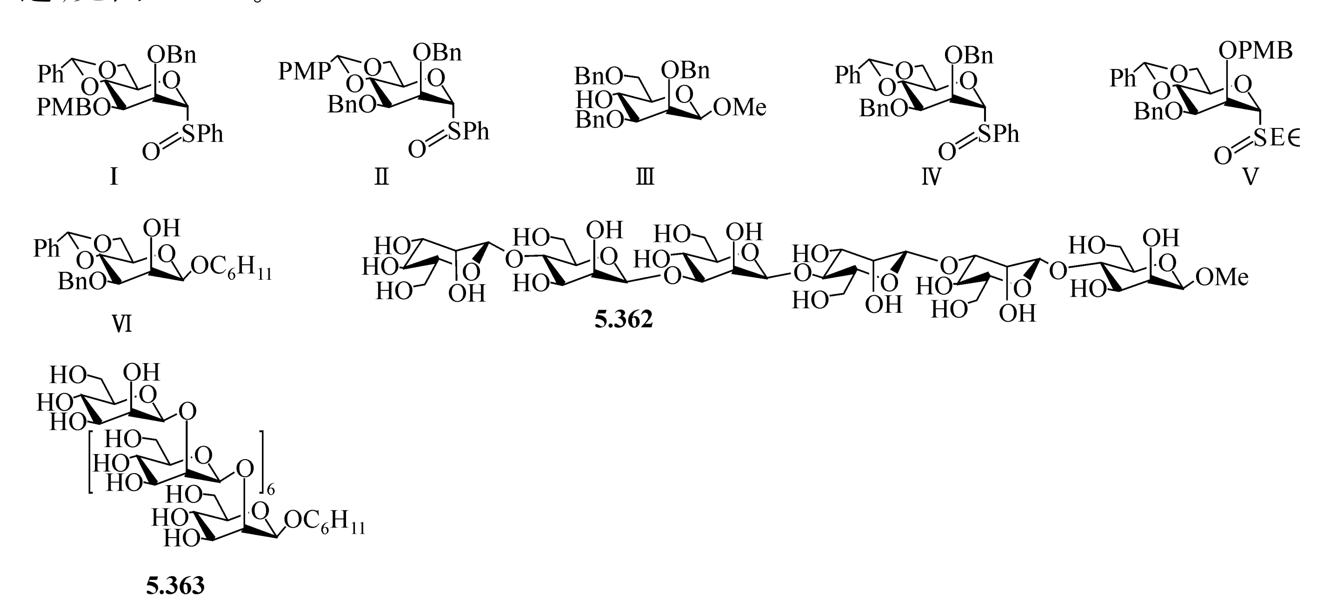


图 5.170　糖基亚砜经三氟甲磺酸酯中间体合成大的 β-连接的甘露寡糖

Dudkin 等[411]用亚砜为供体,4-OH 的氨基葡萄糖双糖为受体进行反应,经三氟甲磺酸酯中间体构建 β-连接的甘露三糖,经脱除 3″-位的对甲氧基苄基(PMB),并选择性的使苄叉基开环,得到 3″-和 6″-为游离羟基的三糖受体 **5.364**, 然后与甘露糖硫苷供体偶联,得到了 *N*-糖蛋白的核心五糖 **5.365**,见图 5.171。

Tf_2O, DTBMP, CH_2Cl_2, −78℃

CAN, $MeCN/H_2O$, (产率74%);
Bu_2BOTf, BH_3·HF
THF(产率72%)

5.364

$(BrPh)_3NSbCl_6$,
MeCN(产率74%)

5.365

图 5.171　由糖基亚砜合成 *N*-糖蛋白的核心五糖

5.9.2.7　用 α-三氯乙酰亚胺酯为糖基供体的方法

Schmidt 组直接应用甘露糖的三氯乙酰亚胺酯为糖基供体，用三甲基硅三氟甲磺酸酯(TMSOTf)活化，也能得到与用亚砜供体时近似的结果[412]。但是反应

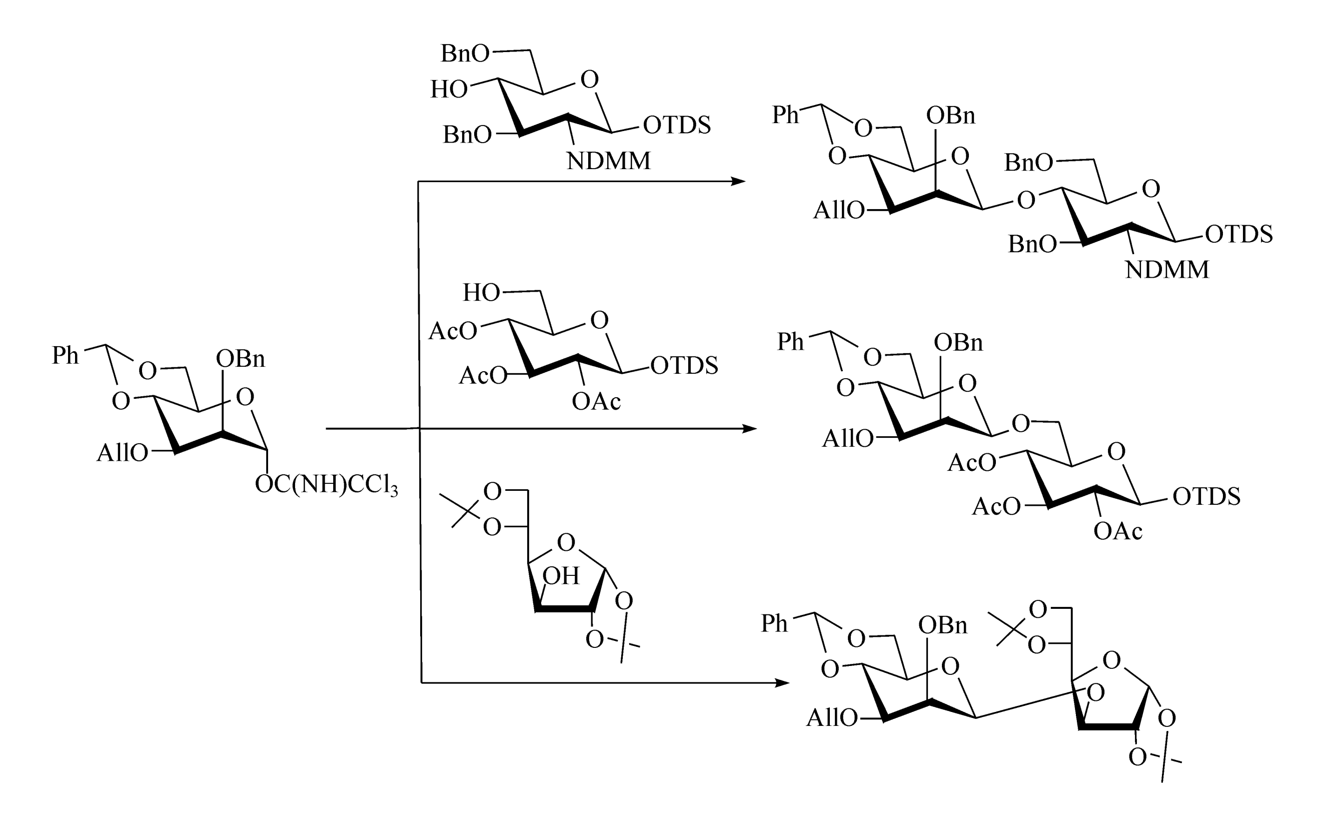


图 5.172　用甘露糖的三氯乙酰亚胺酯为糖基供体合成 β-甘露糖苷

条件要简单得多,因为只用催化剂量的 TMSOTf 就能活化偶联反应,而糖基亚砜供体活化时,需要 1 当量的三氟甲磺酸酐和 2 当量的二叔丁基甲基吡啶(DTBMP)。相比之下,三氯乙酰亚胺酯为糖基供体的方法要容易实现,图 5.172 表示用三氯乙酰亚胺酯供体的一些结果,与 4-位为游离羟基的氨基葡萄糖受体的偶联,主要得到 β-连接的双糖,也得到少量 α-连接的异构体。与 6-位为游离羟基的葡萄糖受体,以及与二异丙叉化的葡萄呋喃糖受体的反应,都得到纯 β-连接的寡糖,所有这些都与用糖基亚砜供体的结果很类似。

5.9.2.8　β-甘露糖苷酶和定位重组 β-甘露糖苷转移酶法

近年来,随着生物技术的不断进步和发展,与酶相关的问题,如对酶的认识、处理、酶的成本及质量、酶促糖苷化的收率[413]等的不断解决,酶在寡糖合成中的应用取得了巨大的进展[414]。用酶法也能解决 β-甘露糖苷的合成,Crout 和其合作者[415]从 *Aspergillus oryzae* 中分离β-甘露糖苷酶,用于合成三糖,区域选择性和立体选择性很好,也不需保护和去保护过程,但收率较低,如下反应式所示

pNP = 对硝基苯基

近期在 Flitsch 与其合作者出版的《酶技术在寡糖合成中的应用进展》中报道,用生物催化剂酶(1,4-β-甘露糖苷转移酶)高效地合成 *N*-糖蛋白的核心寡糖部分[416],见下反应式。此酶的基因叫酵母酶 ALG1(asparagine-linked glycosylation),由 Robbins 等进行了分离和测序,其酶可用 dolichol 相连的壳二糖或 phytanol 相连的壳二糖衍生物 **5.366** 作为受体,但壳二糖磷酸盐或烷基壳二糖苷不能作受体,为了增殖酶,先切除属于憎水 N-端的 2～35 氨基酸部分序列得 AglΔTM,随后接上具有免疫原性的 Myc 肽段序列,再接上亲金属的十个组氨酸序列而成 His_{10}-Myc-AglΔTM 基因序列,插入载体如质粒 pET-16b 成 pLR36 质粒(7035bp)在 *E. coli* [BL21(DE3)pLysS]中增殖和表达可获得此酶,其活性为 0.2 U/g(湿细胞),纯化后使供体 GDP-Man 与受体 phytanol 相连的壳二糖衍生物偶联,酸水解及分离纯

3.566

GDPMan,
β-甘露糖,
转移酶

HCl

化得核心三糖,收率高达 80%。但使用的溶液很稀,且要用贵重的辅剂如 GDP 是此方法的缺陷。

5.9.2.9 异头碳游离基氢夺取法

Crich 与其合作者提出了应用异头碳游离基合成 β-甘露糖苷的方法,该方法的理论基础是在硫醇或锡化合物的立体导向作用下,轴向的 1-烷氧基-1-糖基游离基转变为平伏方向的糖苷,见图 5.173。最初是采用 1,5-夺取法,二糖 **3.567** (β/α=1∶3)的合成说明该方法的可行性。后来对该方法的反应历程、反应条件以及甘露糖环上的保护方式进行了详细的研究和优化[417],改用 Barton 的还原去羰基化方式,构建 1-烷氧基-1-甘露吡喃糖基游离基,立体选择性生成二糖 **3.568**,产率为 67%,β/α>25∶1。但是到目前为止,该方法仍然只适用于伯羟基受体[418]。后来 Curran 与其合作者[419]提出了 1,6-夺取法,发现了许多"PRT"(保护基和游离基转移剂,protecting groups and radical translocator),类似于 Crich 方法,能立体选择性更好地合成 β-甘露糖苷。

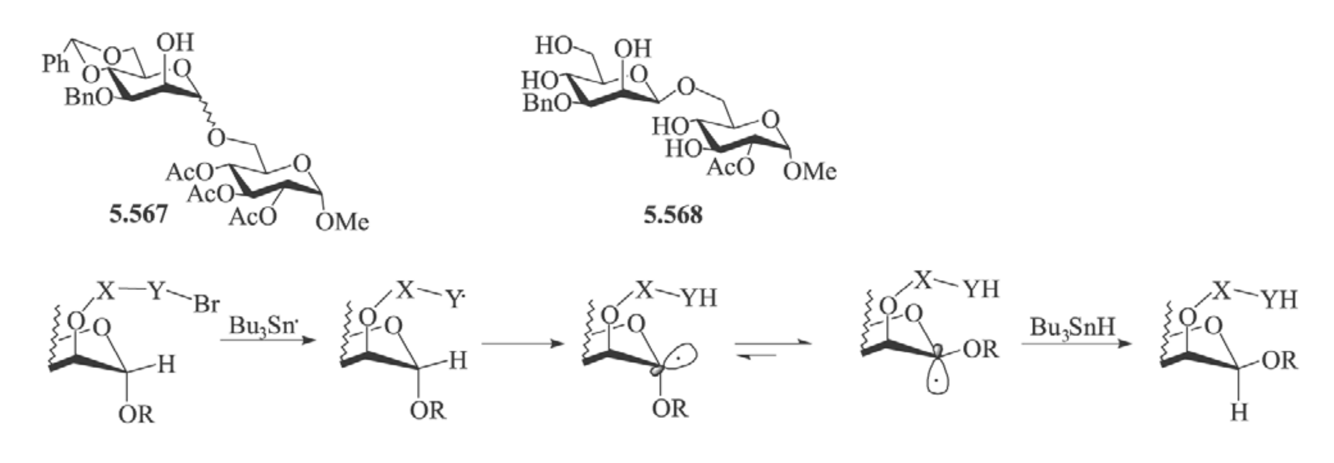


图 5.173 用异头碳游离基合成 β-甘露糖苷

不过用游离基的反应副产物多,反应不易控制,对研究反应机制很有帮助,但是其实用性差。

5.9.2.10 二丁基锡复合物法

Kovác 发现 1,2-*O*-顺式二丁基锡复合物为供体,在糖苷化中不产生氧碳阳离子中间体,能加强与受体发生 S_N2 亲核取代反应作用,彻底摆脱了邻基的参与效应,锁定了异头碳的立体构型[420, 421]。具体过程是甘露糖先形成二丁基锡复合物 **5.569**, **5.572**,它们在 Bu_4NF 作用下,分别与 6-OTf 及 4-OTf 的受体反应,生成相应的 β-连接的二糖 **5.570**,和 **5.571**, 其中 **5.571** 的 C-4 位还发生了构型的转变。如果与 C-1 为离去基团如三氯乙酰亚胺酯或氟的甘露糖反应,分别得到 1-β,1-α 连接的寡糖 **5.573** 和**5.574**, 其中三糖 **5.574** 能够得到,是由于用了过量的甘露糖

氟代物，O-2 也参与了反应(见图 5.174)。以上反应看似简单，实际上难以由不太专业的人重复。

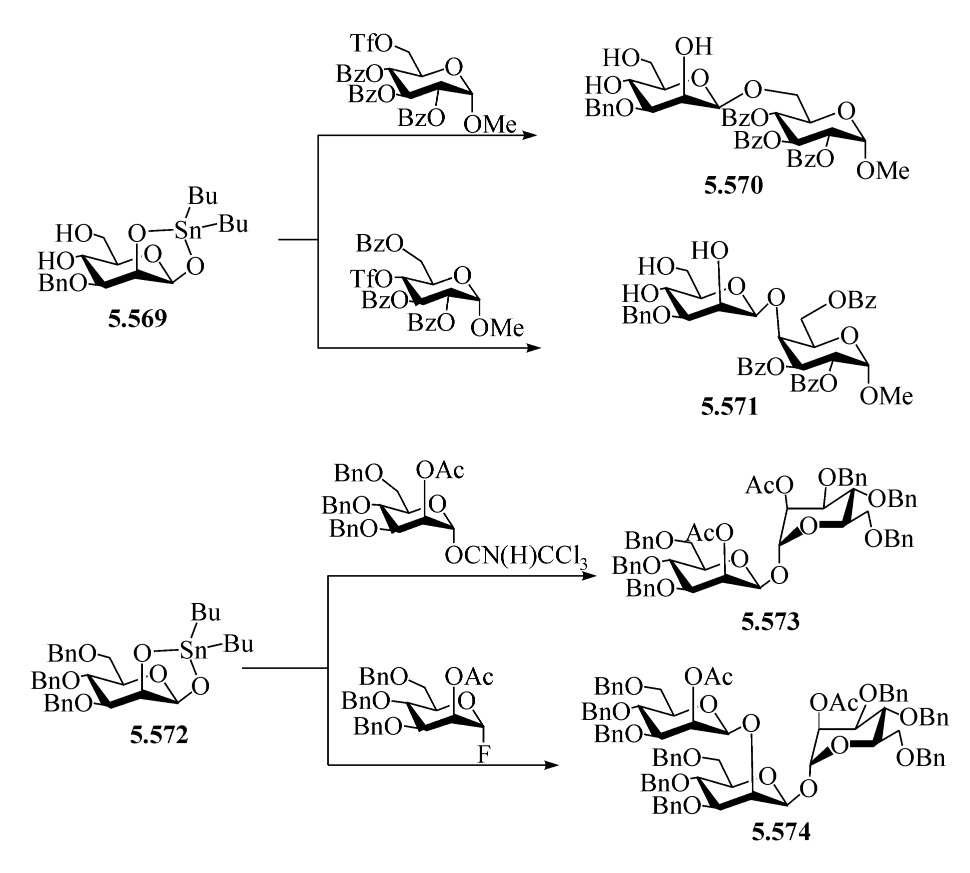


图 5.174　用二丁基锡复合物为供体合成 β-甘露糖苷

5.9.2.11　氟代甘露糖供体法

用全苄基化的氟代甘露糖作为供体，直接与一些受体进行糖苷化，具有较高的收率和较好的立体选择性[422]。与糖基受体偶联时，伯羟基受体呈现较好的 β-选择性，而仲羟基受体立体选择性较差。与非糖受体偶联时都具有很高的收率和 β-选择性[423，424](见图 5.175)。在这个方法中，一方面是氟代甘露糖制备不容易，另一方面所用的促进剂量大且不常见，因此该方法的局限性较大。

5.9.2.12　糖基磷酸酯法

文献[425]报道，即使没有 C-2 邻基的参与，糖基磷酸酯在糖苷化中有较高的 β-选择性。Seeberger 组用甘露糖磷酸酯作为供体，与不同的糖基受体在三甲基硅三氟甲磺酸酯(TMSOTf)催化下进行糖苷化。发现以二氯甲烷为反应溶剂，有利于 β-糖苷键的形成，而以乙腈为反应溶剂，则 α-糖苷键为主要产物[426](见图 5.176)。

后来 Hideyuki Nagai 等对 2，3-二-O-苄基-4，6-O-苄叉基保护的甘露糖基亚磷

酸酯供体 **5.575** 在催化剂 montmorillonite K-10、三甲基硅三氟甲磺酸酯、三氟甲磺酸作用下,与不同受体的糖苷化进行了详细的研究,并探讨了催化剂用量和种类、溶剂种类、反应温度对糖苷化立体选择性的影响[427]。发现用 K-10 催化剂,在二氯甲烷溶剂中,在−10℃下偶联,能得到适当的产率,而 β-甘露糖苷是主要产物,见图 5.177。

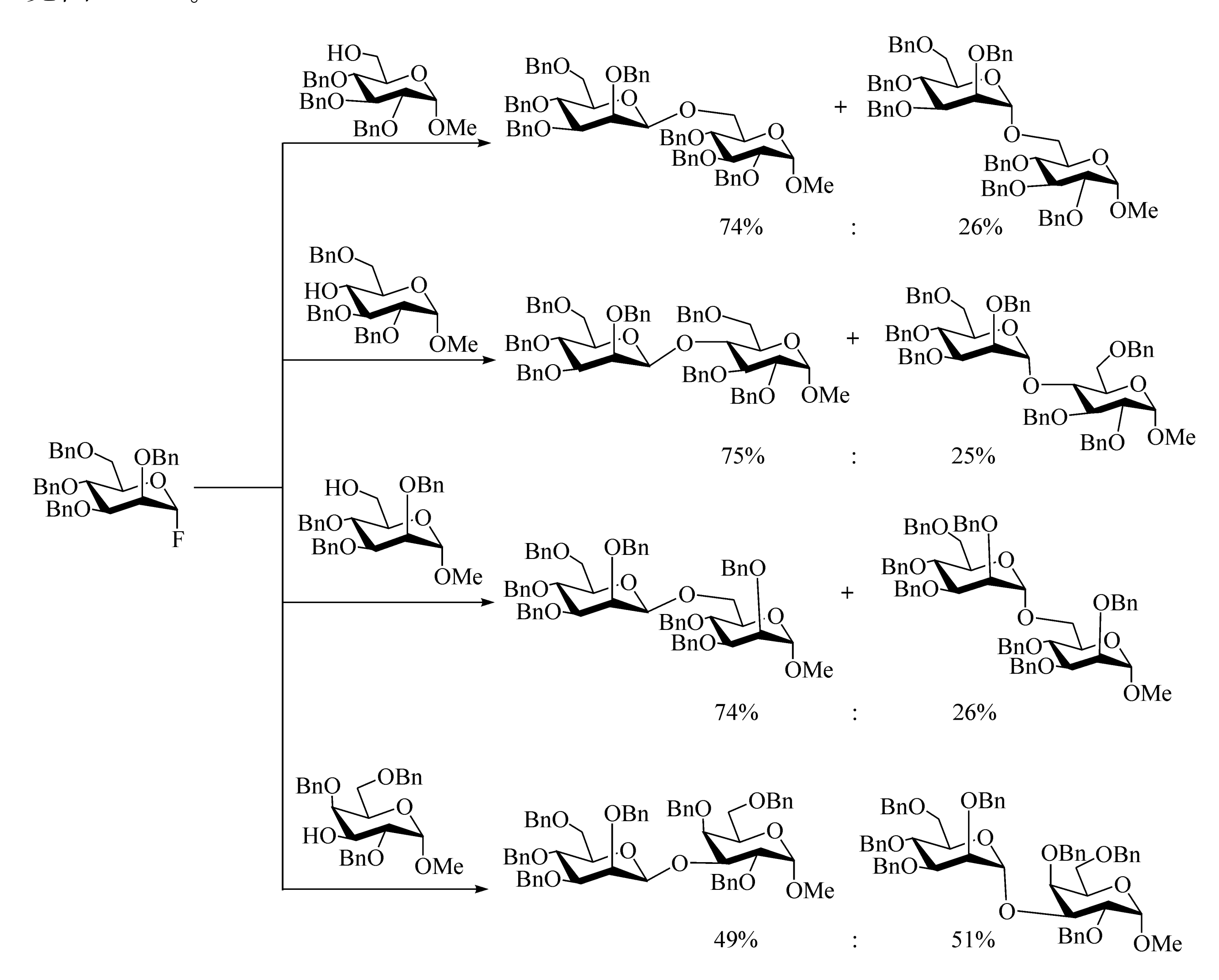


图 5.175 用全苄基化的氟代甘露糖供体合成 β-甘露糖苷

反应条件与试剂:$Sn(OTf)_2$(2.4 当量),$La(ClO_4)_3$,MeCN-PhMe,−40℃

5.9.2.13 2-(苄基甲酸酯基)苄基糖苷法——Latent Active 糖苷化

用全乙酰基保护的溴代甘露糖与 2-(苄氧羰基)苄醇反应生成 2-(苄氧羰基)苄基甘露糖苷 **5.576**,经数步反应变为相应的 4,6-*O*-苄叉基-2,3-二-*O*-苄基 2-(羧基)苄基甘露糖苷 **5.577**。化合物 **5.577** 用三氟甲磺酸酐和二叔丁基甲基吡啶处理后,加入受体与之反应,生成 β-连接的甘露糖苷。该方法也是以糖基三氟甲磺酸酯为中间体的 S_N2 亲核取代构型转换糖苷化。在图 5.178 的上方描述了可能的机制,用该方法合成了 β-连接的甘露三糖[428]。

97%　　3% (CH_2Cl_2中)
1.7%　　98.3% (MeCN中)

39%　　61% (CH_2Cl_2中)
74%　　26% (MeCN中)

图 5.176　用甘露糖磷酸酯供体合成 β-甘露糖苷

反应条件与试剂：TMSPTf（1.3 当量），−78℃ CH_2Cl_2；−40 ℃ MeCN

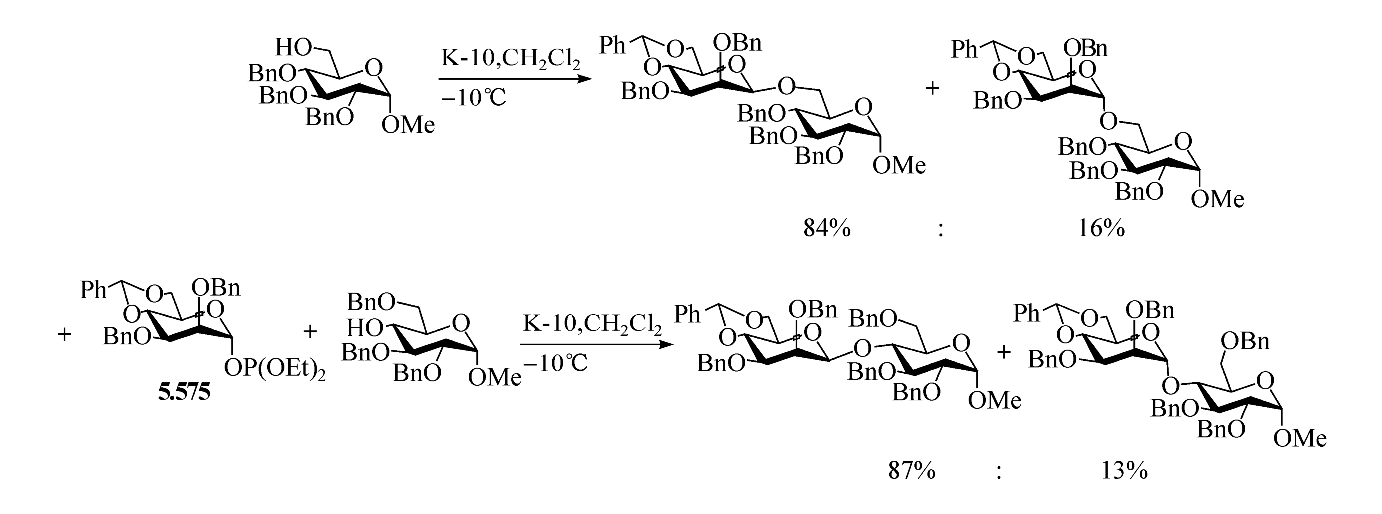


图 5.177　用甘露糖亚磷酸酯供体合成 β-甘露糖苷

5.9.2.14　镧(Ⅲ)、镱(Ⅲ)、钪(Ⅲ)络合物法

镧(Ⅲ)、镱(Ⅲ)、钪(Ⅲ)盐是具有高配位能力的路易斯酸，能与含 2-OH 的甘露糖供体和受体络合，形成非共价键连的糖基络合物，然后经分子内糖苷化立体选择性地形成糖苷。Chung 首次用该方法来合成 β-甘露糖苷[429]，在没有镧(Ⅲ)、镱(Ⅲ)、钪(Ⅲ)盐存在下偶联产物主要是 α-甘露糖苷，在镧(Ⅲ)、镱(Ⅲ)、钪(Ⅲ)盐存在下糖苷化的立体选择性发生改变。催化剂类型、盐和反应溶剂种类不同，糖苷化的立体选择性也存在差异(见图 5.179)。此方法产率一般，且选择性不突出，因

此难有应用价值。

图 5.178　用苄基甲酸酯法合成 β-甘露糖苷

图 5.179　镧(Ⅲ)、镱(Ⅲ)、铕(Ⅲ)络合物法合成 β-甘露糖苷

5.9.2.15　连接臂连接非反应中心的分子内糖苷化法

连接臂连接非反应中心的分子内糖苷化法，与 IDA 法有类似之处，都在连接臂的立体导向作用下糖苷化。两者差异在于前者的连接臂与非反应中心相连，后者则与反应中心相连。

（1）琥珀酰基连接臂和丙二酰基连接臂

用琥珀酰基或丙二酰基连接的供体-受体对，在分子内糖苷化时呈现令人吃惊的结果，表现较好的产率和较高的立体选择性。能用于 β-甘露糖苷的合成，特别是 β-Manp-(1→4)-Glcp 的合成[430～433]。供体和受体在不同位置连接、连接臂的长度及种类、都影响糖苷化的结果。当供体为甘露糖硫代苷时，在活化剂作用下，由 (2′-3)-糖基琥珀酰栓得立体专一的二糖 α-Manp-(1→4)-Glcp (54%)。由(3′-3)-糖基琥珀酰栓在丁二酰亚胺基碘作用下，得立体专一的二糖 β-Manp-(1→4)-Glcp (66%)，减短连接臂的长度能改善糖苷化的立体选择性。如在丁二酰亚胺基碘促进下，(6′-3)-糖基丙二酰栓分子内糖苷化有较好立体选择性(α/β =18∶82)和较高的产率(71%)。受体为邻苯二甲酰胺基葡萄糖时，也具有很好的立体选择性和产率，所得二糖 β-Manp-(1→4)-GlcpNPht，是 *N*-糖蛋白核心五糖全合成的关键中间体，见图 5.180。不过用连接臂的方法使反应复杂，过程变长，利少弊多。

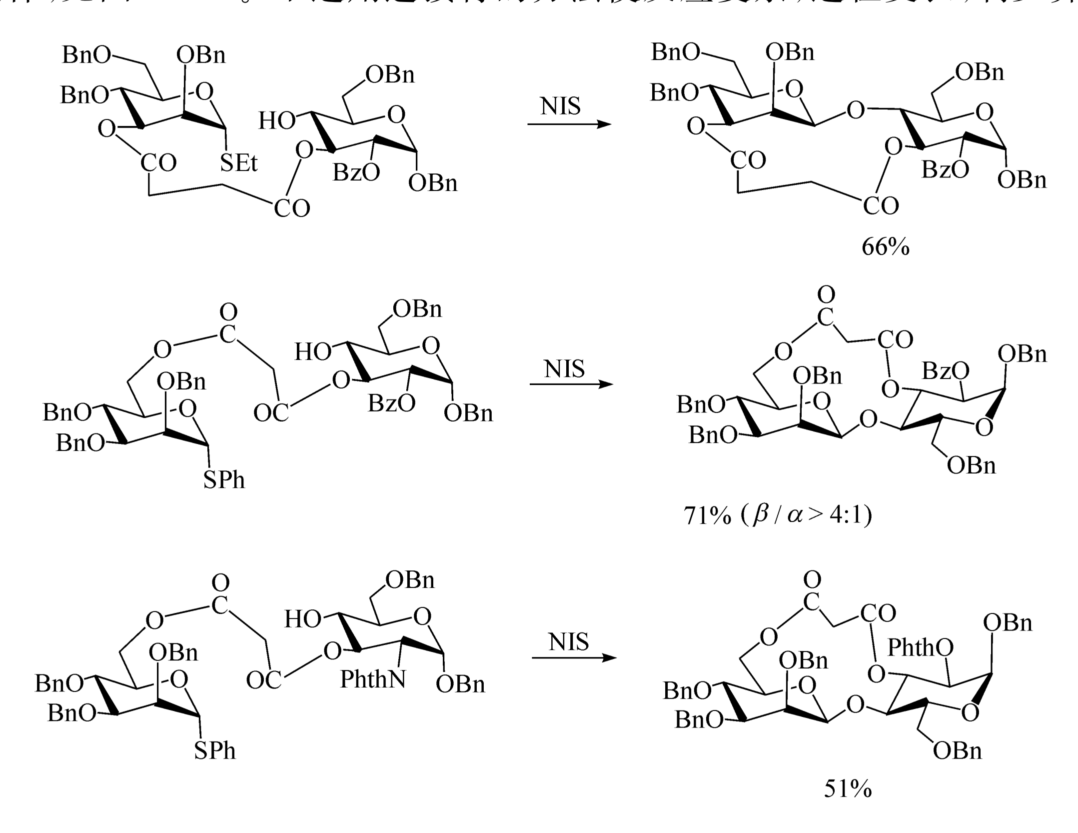


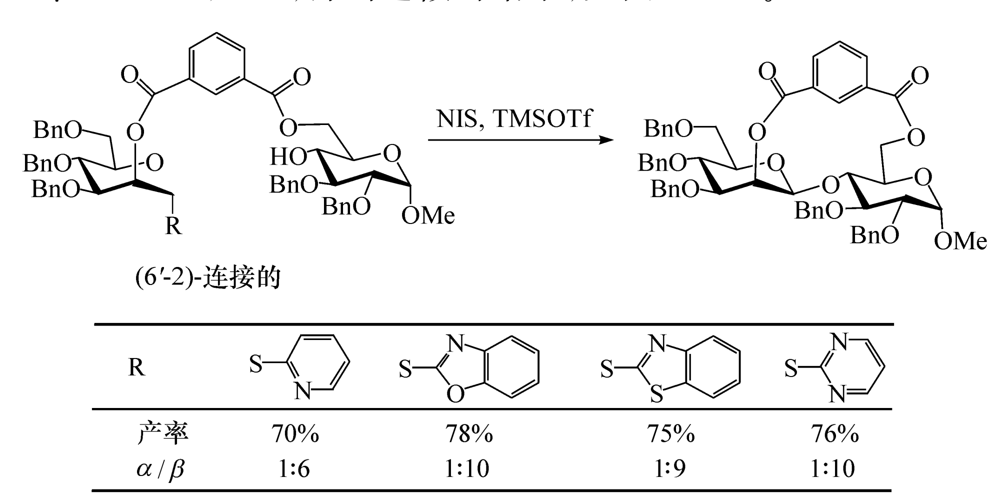
图 5.180　用琥珀酰基或丙二酰基为连接臂的合成

用(6′-3)-糖基丙二酰栓分子内糖苷化方法来合成 β-甘露糖苷，是 *Arthrobac-*

ter sp. CE-17 四糖 β-Manp-(1→4)-β-Glcp-(1→4)-α-Rhap-(1→3)-Glcp 全合成的关键步骤[434]。(6′-6)-糖基琥珀酰基栓和（6′-6)-丙二酰基栓都立体专一地生成二糖 β-Manp-(1→4)-Galp,并且与促进剂的种类无关。下面的反应式描述的就是由(6′-6)-丙二酰基栓和(6′-6)-琥珀酰基栓,都得到 β-(1→4)-连接的甘露糖-半乳糖双糖[431,432]。

(2) 间苯二甲酰基连接臂

用间苯二甲酰基为连接臂将 2-OH 的甘露糖供体和 4,6-OH 的葡萄糖甲基苷受体,在 2-和 6-位连接成糖基栓,经丁二酰亚胺基碘/三氟甲磺酸促进的分子内糖苷化,能立体选择性地生成二糖 β-Manp-(1→4)-Glcp。供体离去基的不同,产物的收率和立体选择性也存在差异,用 2-巯基吡啶苷(70%,α/β = 1∶6)、2-巯基苯并噁唑苷(78%,α/β = 1∶10)、2-巯基苯并噻唑苷(75%,α/β = 1∶9)、2-巯基嘧啶苷(76%,α/β = 1∶10)[435],得到近似的结果,见图 5.181。

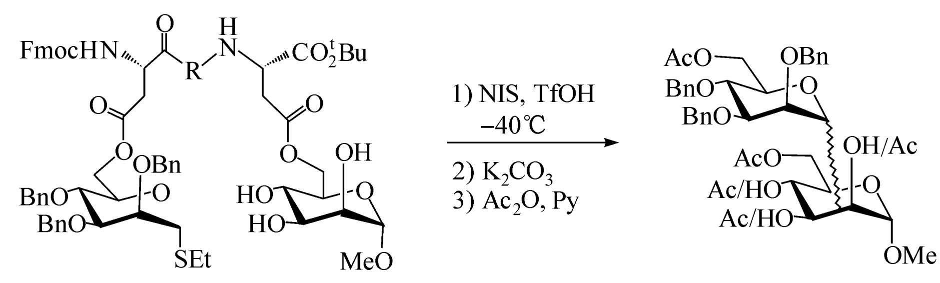


R	S–(N)	S–(N, O)	S–(N, S)	S–(N, N)
产率	70%	78%	75%	76%
α/β	1:6	1:10	1:9	1:10

图 5.181 应用间苯二甲酰基为连接臂合成 β-甘露糖苷

（3）肽链连接臂

Fairbanks 小组利用组合技术，用肽链栓把供体和受体连在一起后，经分子内糖苷化来构建 β-甘露糖苷[436]。筛选了如下肽段：Bu^tAspAspFmoc、Bu^tAspGlyAspFmoc、Bu^tAspAlaAspFmoc、Bu^tAspPheAspFmoc、Bu^tAspAsnAspFmoc、Bu^tAspProAspFmoc、Bu^tAspGlyGlyAspFmoc，来连接供体的 6-位和含有 2,3,4-OH 的受体的 6-位，在促进剂丁二酰亚胺基碘/三氟甲磺酸作用下，能进行分子内糖苷化反应。如用 Bu^tAspProAspFmoc 为连接臂可得 β-(1→2)-、β-(1→3)-、α-(1→2)-、α-(1→3)-几种连接，区域选择性不高，立体选择性一般，见图 5.182，此方法仅是一种不成功的尝试。



序号	R	α (1→3)	β (1→3)	β (1→2)	α (1→2)
1	—	11%	23%	13%	—
2	Gly	21%	20%	—	—
3	Phe	13%	18%	—	—
4	Pro	—	19%	16%	14%
5	GlyGly	—	56%	—	—

图 5.182　用肽链连接臂合成 β-甘露糖苷

5.9.3　小结

尽管报道了很多合成 β-甘露糖苷键的方法，但是真正有实用意义的并不太多，其中的三氯乙酰亚胺酯供体法、亚砜供体法、对甲氧基苄叉基缩醛栓法、由葡萄糖的 2-三氟甲磺酸基取代法、葡萄糖的 2-位羟基氧化还原法等应用性较强。

5.10　寡糖合成的例子

下面所举的例子仅想说明寡糖合成的复杂性，并不包括最近已经发表的很多寡糖合成的工作。虽然在大部分图中，单糖都是用椅式构象代表的，但是所画出来的相对的键和取代基的方向，并不能代表真正的能量最低状态。

5.10.1　线形的均聚寡糖

β-(1→4)-连接的葡萄吡喃寡糖与 1,2-丙二醇形成的糖苷能引起谷类植物的

疾病,用逐步合成的方法,已经将其合成。为此,首先制备纤维双糖的苯基硫苷 **5.578**,然后将其转化为糖基的氟代物 **5.579**,再与糖基受体 **5.580** 缩合,得到三糖的苯基硫苷,重复这个循环,得到四糖的氟代物,使四糖氟代物与带有丙二醇苷的单糖 **5.581** 偶联,然后脱掉保护基,即得到产物 **5.582**[437](见图 5.183)。每一步糖基化的产率约 75%,而硫代物转化为氟代物的产率约为 85%。

图 5.183　β-(1→4)-连接的葡萄吡喃寡糖的合成

β-(1→3)-和 α-(1→3)-连接的葡萄糖片段在有抗肿瘤活性的多糖如香菇多糖、灵芝多糖中存在,曾盈和孔等用很简练的方法合成了 β-(1→3)-和 α-(1-3)-交替连接的葡萄寡糖,下面简介七糖和八糖的合成。首先由 3-*O*-烯丙基-2,4,6-三-*O*-乙酰基-**D**-葡萄吡喃糖基三氯乙酰亚胺酯与 2,4,6-三-*O*-乙酰基-**D**-葡萄吡喃糖对甲氧基苯苷受体反应,得到几乎等量的 α-(1→3)-连接的双糖 **5.583** 和 β-(1→3)-连接的双糖 **5.584**, 将 **5.583** 的 1-OMP 氧化脱除,然后用三氯乙腈活化,得到 α-(1→3)-连接的双糖供体 **5.585**,而 **5.583** 的 3′-烯丙基脱除,就得到 α-(1→3)-连

接的双糖受体 **5.586** 。用同样的方法处理双糖 **5.584**,就得到 β-(1→3)-连接的双糖供体 **5.587** 和 β-(1→3)-连接的双糖受体 **5.588**[438]。使双糖供体 **5.585** 与双糖受体 **5.586** 偶联,得到 β-连接的四糖,接着再脱除非还原端的 3-O-烯丙基,就得到四糖受体 **5.589**,再使四糖受体 **5.589** 与双糖供体 **5.585** 偶联并脱除非还原端的烯丙基,就得到六糖受体 **5.590**,再重复与双糖供体 **5.585** 偶联,并脱除全部保

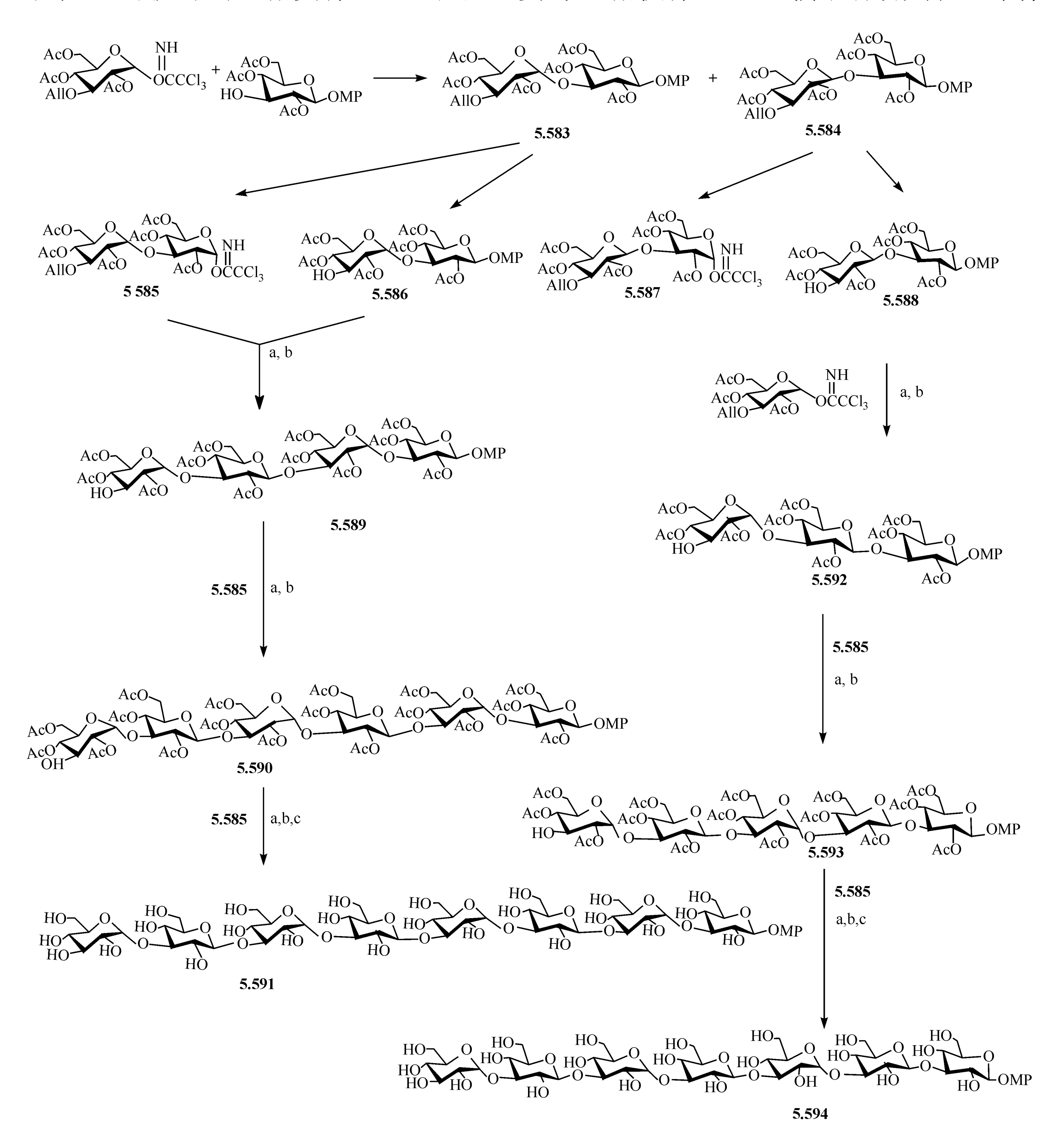


图 5.184　β-(1→3)-与 α-(1→3)-交替连接的寡糖的合成

反应条件与试剂:a. TMSOTf,CH_2Cl_2,−20℃至 r.t.;b. $PdCl_2$,MeOH,r.t.,3 h;c. 饱和 NH_3/MeOH,r.t.

护基,就得到了 α-(1→3)- 和 β-(1→3)-交替连接的八糖 **5.591**[439]。七糖也用类似的方法合成,首先使 β-(1-3)-连接的双糖受体 **5.588** 与 3-*O*-烯丙基-2,4,6-三-*O*-乙酰基-**D**-葡萄吡喃糖基三氯乙酰亚胺酯供体偶联,然后脱除还原端的烯丙基,得到三糖受体 **5.592**。值得注意的是,这个偶联给出的是 α-(1→3)-连接的糖苷键,虽然糖基供体的 2-位具有能够进行邻基参与的乙酰基,这样反常的偶联的原因,现在并不清楚,但实验的结果是,在进行(1→3)-连接的葡萄寡糖制备时,新形成的糖苷键受离其最近的、已经存在的糖基供体和受体苷键的控制,且新形成的糖苷键总是与原来的糖苷键的构型相反,因此,α-(1→3)-连接的双糖供体与 α-(1→3)-连接的双糖受体偶联,给出 β-(1→3)-连接的四糖,而 β-(1→3)-连接的双糖供体与 β-(1→3)-连接的双糖受体偶联,给出 α-(1→3)-连接的四糖[440,441]。在这个三糖的制备中,是 β-(1→3)-连接的双糖受体与一个酰基化单糖的三氯乙酰亚胺酯供体偶联,新形成的糖苷键受受体中已有的糖苷键控制,并与之构型相反,因此得到了 α-(1→3)-连接的糖苷键,使三糖受体 **5.592** 与 α-(1→3)-连接双糖供体 **5.585** 偶联,就得到了 β-(1→3)-糖苷键连接的五糖,脱除非还原端的烯丙基,给出五糖受体 **5.593**,重复与双糖供体 **5.585** 偶联,再脱除保护基,就得到 β-(1-3)- 与 α-(1→3)-交替连接的七糖 **5.594**,见图 5.184。

5.10.2 线形的杂聚寡糖

如前所述,硫代糖苷能够被活化,即把不参加反应的羟基烷基化,能把硫代糖苷变成糖基供体,硫代糖苷也能被惰化,即把不参加反应的羟基酰化,使其成为不易反应的糖基受体。因此,可以用碘代二可立叮的三氟甲磺酸盐作为活化剂,使糖基供体 **5.595**,与硫代糖苷受体 **5.596** 反应,得到 73% 的双糖 **5.597**,然后在更激烈的条件下,使双糖 **5.597** 与单糖受体 **5.598** 缩合,用丁二酰亚胺基碘及三氟甲磺酸为促进剂,得到三糖,脱除保护后得到 **5.599**,它是链霉结核菌细胞壁脂多糖的片段,合成这个三糖用于抗结核菌疫苗的研究[442]见图 5.185。

比较大的杂聚寡糖的合成需要一步一步的完成,每次新的糖苷键的生成都需要用适当的糖基供体和糖基受体。下图给出了一个例子,它描述了存在于人的红细胞中的一个五糖的糖脂的合成,此糖脂能与某种抗体(anti-dloboside I antibodies)络合[443]。在这个合成中,氨基糖的化合物 **5.600** 与 3-位为羟基的受体 **5.601** 缩合,用三氟甲磺酸银为催化剂。得到 94% 产率的双糖,然后,将此双糖水解掉苄叉基、乙酰化、还原叠氮基并将得到的氨基邻苯二甲酰化,然后移除烯丙基,并在 1-位生成甲基硫苷,即得到糖基供体 **5.602**。

三糖受体 **5.605** 由糖基氯代物 **5.603** 与乳糖的化合物 **5.604** 缩合而得,用 1,2-二氯乙烷为溶剂、在 −20 ℃、三氟甲磺酸银催化下完成,主要得到 α-连接的产物,脱除非还原端的乙酰基后,就得到三糖受体 **5.605**。使 **5.605** 与 **5.602** 缩合,

得到 65%产率的五糖(30%未反应的三糖被回收),产物中 α/β 为 1.8∶1,将五糖转化为氟代物 **5.606**,再与神经鞘胺脂缩合,得到五糖苷,脱保护后得到目标物 **5.607**,见图 5.186。

图 5.185　链霉结核菌细胞壁脂多糖的三糖片段的合成

再举一个杂聚寡糖合成的例子,β-D-GlcA-(1→3)-β-D-Gal-(1→3)-β-D-Gal-(1→4)-D-xyl 是存在于氨基糖多糖的连接部分的四糖,由葡萄糖醛酸、半乳糖、木糖构成,其中的连接有 β-(1→3) 和 β-(1→4)连接,合成这个四糖时,也要一步一步的合成。图 5.187 描述了这个由陈朗秋和孔完成的四糖的合成[444]。首先,用 2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-β-**D**-半乳吡喃糖对甲氧基苯苷为初始原料,用甲醇钠-甲醇脱除它的乙酰基,然后与 Bu_2SnO 反应,得到二丁基锡化合物的中间体,使其与烯丙基溴反应,选择性的得到 3-位烯丙基化的产物,再苯甲酰化,得到 3-*O*-烯丙基-2,4,6-三-*O*-苯甲酰基-β-**D**-半乳吡喃糖对甲氧基苯苷的关键中间体,将其 3′-*O*-烯丙基脱除,得到单糖受体 **5.608** 。将上述关键中间体的 1-OMP 氧化脱除、三氯乙腈活化,得到半乳吡喃糖基三氯乙酰亚胺酯供体 **5.609**,使 **5.608** 与 **5.609** 缩合,主要得到 β-(1→3)-连接的双糖,将其 3′-*O*-烯丙基脱除, 即得到双糖受体 **5.610**。而脱除 1-OMP、三氯乙腈活化,就得到了双糖三氯乙酰亚胺酯供体 **5.615**。使 **5.610** 与乙酰化的葡萄糖醛酸的三氯乙酰亚胺酯供体 **5.620** 缩合,得到了 β-(1→3)-连接的三糖 **5.611**,将 **5.611** 的 1-OMP 氧化脱除、三氯乙腈活化,得到三糖的三氯乙酰亚胺酯供体 **5.612**,再与 4 位为羟基的木糖受体 **5.619** 缩合,主

要得到β-连接的四糖 **5.613**,脱除保护,即得到目标的四糖 **5.614**。也可以用另外的途径来合成,即先制备还原端的三糖,最后再接上非还原端的葡萄糖醛酸。为此,使半乳双糖供体 **5.615** 与木糖受体 **5.619** 缩合,主要得到 β-连接的三糖 **5.616**,将其 3″-*O*-烯丙基脱除,即得到三糖受体 **5.617**,使 **5.617** 与葡萄糖醛酸的三氯乙酰亚胺酯供体 **5.620** 缩合,主要得到 β-连接的四糖 **5.613**。也有少量 α-连接的四糖生成,由以上的合成可见,用酰化的半乳糖和葡萄糖醛酸的三氯乙酰亚胺酯供体,即使存在 2-位的邻基参与作用,也有相当量 α-的异构体生成,因此不能说有了 2-位的邻基参与,就一定能够得到 1,2-反式的糖苷键。陈朗秋和孔还对一系列半乳糖的供体进行了研究,发现在有 4,6-苄叉基和 3-位烯丙基的存在下,更容易得到 1,2-顺式的糖苷键[445],由此亦可见证寡糖合成的复杂性。

图 5.186 五糖神经鞘胺脂苷的合成

5.10.3 支链的均聚寡糖

图 5.188 描述了一个支链四糖的合成,所有涉及的反应都有很高的产率,且产物中 β/α 都大于 5。苄基化的糖基三氯乙酰亚胺酯供体与 1,6-缩水内醚的糖基受体 **5.621** 缩合,得到双糖化合物 **5.622**,然后通过乙酰解开环,并将其转化为一个

图 5.187　氨基糖多糖连接部分四糖的合成

反应条件与试剂：a.(i) MeONa-MeOH；(ii) MeOH，Bu_2SnO，then AllBr，Bu_4NI，toluene；(iii) PhCOCl，Py，r.t.；b.(i) CH_3CN-H_2O，CAN；(ii) CCl_3CN，CH_2Cl_2，K_2CO_3，r.t.；c. $PdCl_2$，CH_3OH，40℃；d. TMSOTf，CH_2Cl_2，−25℃至 r.t.

新的亚胺脂供体 **5.623**,再与 **5.621** 缩合接着得到三糖 **5.624**,脱掉乙酰基接着与苄基化的糖基三氯乙酰亚胺酯供体缩合,再乙酰解开环,脱保护,就得到支化的四糖 **5.625**[446]。

图 5.188 支化的葡萄四糖的合成

反应条件与试剂:a. BF_3. OEt_2, CH_2Cl_2, −38 ℃; b. CF_3COOH, $AcOH/Ac_2O$; c. $BnNH_2$, Et_2O; d. CCl_3CN, NaH, CH_2Cl_2; e. 供体, $BF_3 \cdot OEt_2$, CH_2Cl_2, −40 ℃

3,6-支化的葡萄寡糖具有抗肿瘤的活性,下面再举一个由吴自成和孔完成的合成这种大的支化的寡糖的例子。在合成中,采用的是堆块式的方式,用三糖供体 **5.626** 和三糖受体 **5.627** 为关键的合成子,而这两个三糖能用少保护的受体的策略大量的合成(见 5.6 节),使 **5.626** 与 **5.627** 缩合,得到 α-连接的六糖,在有 2-位邻基参与作用下,选择性的得到 1,2-顺式的糖苷键,在本节前面关于(1→3)-连接的葡萄寡糖的合成中已经叙述过,这里正是应用过去已经获得的结果。将得到六糖的非还原端的 3-*O*-烯丙基脱除,即得到六糖受体 **5.628**,再使 **5.628** 与 **5.626** 缩合,将得到九糖的非还原端的 3-*O*-烯丙基脱除,即得到九糖受体 **5.629**,使 **5.629** 与三糖供体 **5.630** 缩合,就得到 α-连接的十二糖 **5.631**,脱除保护后,就得到了骨架为 β-(1→3)-和 α-(1→3)-交替连接的、带有 β-(1→6)-支链的十二糖 **5.632**。使九糖受体 **5.629** 与三糖供体 **5.626** 缩合,就得到 α-连接的十二糖,再将其非还原端的 3-*O*-烯丙基脱除,即得到十二糖受体 **5.633**,使 **5.633** 与三糖供体 **5.630** 缩合,就得到 α-连接的十五糖,脱除保护后,就得到了骨架为 β-(1→3)-和

α-(1→3)-交替连接的、带有 β-(1→6)-支链的十五糖 **5.634**[447, 448]，见图 5.189。

图 5.189　支化的葡萄十二糖和十五糖的合成

反应条件与试剂：a. TMSOTf，CH_2Cl_2，−20℃，3～5 h；b. $PdCl_2$ 在 CH_2Cl_2-CH_3OH 中，r.t.，3 h；c. 饱和 NH_3/MeOH，r.t.

在以上的合成中用三糖为堆砌块很成功，反应的产率也较高。曾经尝试过用六糖为堆砌块，用 6 ＋ 6 的策略合成十二糖，例如，使下面的六糖供体 **5.635** 与六

糖受体 **5.628** 反应,得到的是无法分离的、复杂的产物,这说明在合成的大的寡糖时,糖基供体和糖基受体之间要匹配,小的供体和大的受体容易反应。

5.628 + **5.635**

TMSOTf, CH_2Cl_2 → 得到很复杂的、不能分离的产物

5.10.4 支链的杂聚寡糖

合成天然的寡糖的能力就意味着能合成复杂的天然产物的类似物,同时能对合成的类似物的生物活性测定并与天然的产物做比较,在 Lemieux 研究组的关于血型族寡糖的先驱工作中,Lewis^b 血型的决定物 **5.636** 和单克隆抗体之间的相互作用,能够用一组合成的类似物来进行试验,此类似物中的 D-半乳糖的 C-5 的羟甲基分别用氢、甲基、氟代甲基以及氯代甲基来取代,研究结果表明,这个特殊的羟基,是与抗体在结合的位置的极性相互作用有关的,可能是与相邻的、直立键的半乳糖的羟基有分子内氢键的作用[449]。

图 5.190 描述了如何制备半乳糖 6-位脱氧的类似物,首先将 6-位脱氧半乳糖基的溴代物 **5.637** 与 3-位为羟基的氨基葡萄糖的衍生物 **5.638** 缩合,然后将所得到的双糖与氰基硼氢化钠反应,得到 **5.639**,接着脱乙酰基、使顺式的二羟基苄叉化,给出 **5.640**,然后使 **5.640** 与岩藻糖溴代物供体偶联,并脱保护,得到所需的支化的寡糖苷 **5.641**。

寡糖 **5.642** 是一个复杂的、存在于一种微生物表面的含有肌醇的糖脂的六糖。现在不仅已经合成了这个六糖,而且已经把它接到肌醇上,带有它的磷脂的合成是 Ogawa 研究组的重要成就[450]。

表示 **5.642** 结构的方法是现在通用的表示复杂寡糖结构的方法,结构式左方的符号表示 α-**D**-甘露吡喃糖通过糖苷键连接在邻近甘露吡喃糖单元的 *O*-2 上,葡萄糖、甘露糖以及半乳糖分别用 Glc、Man 和 Gal 表示,p 代表吡喃环。Glc$p$NH_2 表示 2-氨基-2-脱氧-**D**-葡萄吡喃糖,下面的结构式代表 **5.642**。

α-**D**-Man$p$-(1→2)-α-**D**-Man$p$-(1→6)-α-**D**-Man$p$-(1→4)-α-**D**-Glc$p$ NH_2

4

↑

α-**D**-Gal$p$-(1→6)-α-**D**-Gal$p$1

5.642

图 5.190 Lewis[b] 寡糖类似物的合成

5.10.4.1 阿拉伯半乳糖寡糖的合成

李爱宵和孔等用很简单的方法,合成了主链为 β-(1→6)-连接的半乳吡喃糖而 3-位带有 L-阿拉伯呋喃糖侧链的结构[451, 452],如图 5.191 所示。首先,用全苯甲酰化的 β-D-半乳吡喃糖三氯乙酰亚胺酯作为供体,与 3-*O*-烯丙基-2,4-二-*O*-苯甲酰基-β-D-半乳吡喃糖对甲氧基苯苷的糖基受体偶联,将得到的双糖 1-OMP 氧化脱除,然后用三氯乙腈活化,得到双糖的三氯乙酰亚胺酯供体 **5.643**,使其与 2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-β-D-半乳吡喃糖对甲氧基苯苷的糖基受体偶联,得到三糖 **5.644**,将其 3-*O*-烯丙基脱除,得到三糖受体 **5.645**,使 **5.645** 与全苯甲酰化的 L-阿拉伯呋喃糖三氯乙酰亚胺酯偶联,将得到的四糖的 1-OMP 脱除、三氯乙腈活化,得到四糖的三氯乙酰亚胺酯供体 **5.646**。用同样的反应使 **5.645** 与全苯甲酰化的

α-(1-5)-L-阿拉伯呋喃双糖的三氯乙酰亚胺酯偶联，然后对1-位进行活化，得到五糖的三氯乙酰亚胺酯供体 **5.647**。

图 5.191 阿拉伯半乳糖四糖及五糖供体的合成

用和以上相同的方法，得到非还原端为游离羟基的四糖受体 **5.648** 和非还原端为游离羟基的五糖受体 **5.649**，制备这两个受体时，非还原端供体用了 6-*O*-乙酰基-2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-D-半乳糖亚胺酯，在制备出四糖或五糖后，其非还原端的乙酰基能用甲醇解（MeCOCl/MeOH 1/1000）的方法，方便地脱除而不影响苯甲酰基和其他的基团。使四糖供体 **5.646** 与五糖受体 **5.649** 偶联，然后脱除保护基，得到九糖 **5.650**，而使五糖供体 **5.647** 与四糖受体 **5.648** 偶联，然后脱除保护基，又得到九糖 **5.651**，见图 5.192。这样通过以四糖或五糖为基本的堆砌块，能合成复杂的九糖。

5.648

5.649

5.646 + 5.649 → →

5.650

5.651

5.647 + 5.648 → →

图 5.192　阿拉伯半乳糖九糖的合成

在此基础上，孔的研究组还报道了主链为 β-(1→6)-连接的 D-半乳糖，带有 α-(1→2)-及 α-(1→3)-的 L-阿拉伯呋喃糖侧链的二十糖的合成[453]，这也是迄今所报道的最简单、最实用的合成阿拉伯半乳寡糖的合成方法。首先，制备出带有 α-(1→3)-L-阿拉伯呋喃糖侧链的四糖供体 **5.655**，以及带有 α-(1→2)-L-阿拉伯呋喃糖侧链的四糖供体 **5.656**，同时制备出带有 α-(1→3)-L-阿拉伯呋喃糖侧链的四糖受体 **5.654**，使 **5.654** 与四糖供体 **5.656** 偶联，再选择性的脱除非还原端的乙酰基，就得到八糖受体 **5.657**，使 **5.657** 与四糖供体 **5.655** 偶联、脱除非还原端的乙

酰基、再与四糖供体 **5.656** 偶联、脱除非还原端的乙酰基，最后与四糖供体 **5.655** 偶联，再脱除保护基，就得到了二十糖 **5.658**，见图 5.193。

5.652

5.653

5.654

5.655

5.656

5.657

5.658

图 5.193　阿拉伯半乳糖二十糖的合成

这样每次使链加上四个糖,反应进行得很顺利,用这个方法可以合成各种结构的阿拉伯半乳糖寡糖。也曾经尝试过用八糖的三氯乙酰亚胺酯作为供体,用还原端 6-位为游离羟基的十二糖作为受体,进行偶联反应,但是只能得到无法分离的复杂的产物,这再一次说明,在合成大的寡糖时,不能同时用很大的供体和受体。

5.10.4.2　GXM 寡糖的合成

新生隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)是引起艾滋病人随机感染的主要原因,该菌能产生大量的多糖,这类多糖被称为葡萄糖醛酸木甘露多糖,是该菌细胞壁的主要成分。该多糖由四种不同的重复单元组成,它们的共同点是都具有 α-(1→3)-甘露多糖的主链,侧连有 β-(1→2)-和 β-(1→4)-连接的木糖,还有 β-(1→2)-连接的葡萄糖醛酸。其结构式如下:

```
                        D-Xylp              D-GlcpA
                         β↓1                 β↓1
                          2                   2
→3)-α-D-Manp(1→3)-α-D-Manp(1→3)-α-D-Manp(1→
                          D
```

```
    D-Xylp              D-Xylp              D-GlcpA
     β↓1                 β↓1                 β↓1
      2                   2                   2
→3)-α-D-Manp(1→3)-α-D-Manp(1→3)-α-D-Manp(1→
                      A
```

```
    D-Xylp              D-Xylp              D-GlcpA
     β↓1                 β↓1                 β↓1
      2                   2                   2
→3)-α-D-Manp(1→3)-α-D-Manp(1→3)-α-D-Manp(1→
                                              ↑4
                                             b 1
                        B                   D-Xylp
```

```
    D-Xylp              D-Xylp              D-GlcpA
     β↓1                 β↓1                 β↓1
      2                   2                   2
→3)-α-D-Manp(1→3)-α-D-Manp(1→3)-α-D-Manp(1→
                          ↑4                  ↑4
                         β 1                 β 1
                    C   D-Xylp              D-Xylp
```

在这四种结构中,**D** 最简单,**C** 最复杂,合成它们的困难在于,在 α-(1→3)-甘露多糖的主链上接 β-(1→2)-和 β-(1→4)-的侧链会遇到很大的空间位阻,因此在合成时要特别有技巧,以避过这一问题。下面是张建军和孔用的非常简练的方法,合成了 GXM(glucuronoxylomannan)-A 寡糖[454, 455],如图 5.194 所示。以 4,6-异丙叉化的乙酰化甘露糖 **5.659** 为初始原料,将其选择性的脱除 1-乙酰基,然后用三氯乙腈活化,得到单糖的三氯乙酰亚胺酯供体 **5.660**,使其与 4,6-*O*-异丙叉基-α-D-甘露糖甲基苷选择性地在 3-位偶联,然后乙酰化,得到双糖 **5.661**,用甲醇-甲醇钠使 **5.661** 脱除乙酰基,得到 2, 2′-及 3′-位都为游离羟基的双糖受体 **5.662**,使

5.662 与 1 当量的 2-*O*-乙酰基-3,4,6-三-*O*-苯甲酰基-α-D-甘露糖三氯乙酰亚胺酯供体偶联,选择性地得到 α-(1→3)-连接的三糖 **5.663**,所空着的 2-和 2′-两个羟基的位置,正好是 β-(1→2)-木糖侧链的位置,于是使 **5.663** 与 2 当量的全苯甲酰化的 D-木吡喃糖三氯乙酰亚胺酯供体偶联,得到五糖 **5.664**,选择性的脱除 **5.664** 的 2″-乙酰基,就得到五糖受体 **5.665**,再与全乙酰化的葡萄糖醛酸的三氯乙酰亚胺酯供体偶联,得到六糖 **5.666**,最后脱除保护基,就得到了 GXM-A 的六糖 **5.667**。同时用类似的方法合成了糖醛酸在还原端(或说在上游)的异构体[456]。

赵炜和孔还成功地合成了 GXM-B 的七糖。起初想把葡萄糖醛酸放在非还原端(或上游),但没有成功,因为六糖受体 **5.668** 上游甘露糖的 2-位的空间位阻太大,以至于和溴代葡萄糖醛酸供体的偶联无法进行,而和葡萄糖醛酸三氯乙酰亚胺酯供体反应,也得不到偶联的产物,取而代之的是乙酰基转移的产物 **5.669**[457],见图 5.195。

5.659 → (a) 5.660 → (b,c) 5.661 → (d) 5.662 → (b) 5.663 → (e) 5.664 → (f,g) 5.665

图 5.194　GXM-A 类六糖的合成

反应条件与试剂：a. (i) THF-CH_3OH, 1.5 mol/L NH_3, r.t., 2～3 h; (ii) CH_2Cl_2, CCl_3CN (2.0 当量), K_2CO_3(2.0 当量), r.t., 12 h,产率 71%. b. TMSOTf (0.01 当量), 4Å MS, CH_2Cl_2, －20℃, 2～4 h. c. Ac_2O-Py, 产率 100%. d. 饱和 NH_3/MeOH, r.t., 12 h, 产率 100%. e. TMSOTf (0.1 当量), 4Å MS, CH_2Cl_2, 0℃, 0.5 h; TMSOTf (1.0 当量), 0.5 h, 再加供体(2 当量),产率 42%. f. (i) 90% HOAc, 60℃, 20 h; (ii) BzCl-Py, r.t., 10 h, 产率 91%. g. 2% CH_3COCl in CH_2Cl_2-CH_3OH, r.t., 20 h, 产率 67%. h.饱和 NH_3/MeOH, r.t., 36 h; 水(2 当量), 5 h, 产率 65%

为了合成 GXM-B 的七糖,必须把葡萄糖醛酸放在还原端(或下游),因为下游甘露糖的 2-位的空间位阻,相对于上游甘露糖的 2-位要小一些,实验证明这个假设是正确的,图 5.196 描述了 GXM-B 的七糖的合成。首先,用 4,6-*O*-苄叉基-3-*O*-乙酰基-苯甲酰基-α-D-甘露吡喃糖烯丙基苷 **5.670** 为初始原料,使其与全苯甲酰化的木糖三氯乙酰亚胺酯供体偶联,得到双糖 **5.671**,水解掉苄叉基再苯甲酰化得到 **5.672**,脱除 1-位烯丙基、三氯乙腈活化,得到双糖三氯乙酰亚胺酯供体 **5.673**,使 **5.673** 与 3′-位为羟基的双糖受体 **5.674** 偶联,得到四糖,然后重复脱除 1-位烯丙基、三氯乙腈活化,得到四糖供体 **5.675**,使 **5.675** 与 3-位为羟基的双糖受体 **5.676** 偶联,得到六糖,将其 2-位的乙酰基选择性脱除,得到 2-位为游离羟基的六糖受体 **5.677**,然后与全乙酰化的葡萄糖醛酸的三氯乙酰亚胺酯供体偶联,得到七糖 **5.678**,最后脱除保护,就得到了 GXM-B 类型的七糖 **5.679**[458]。由这个合成中可以看到,只要适当的设计反应路线,就能合成空间位阻很大的寡糖。

图 5.195　由于空间位阻大使偶联无法进行

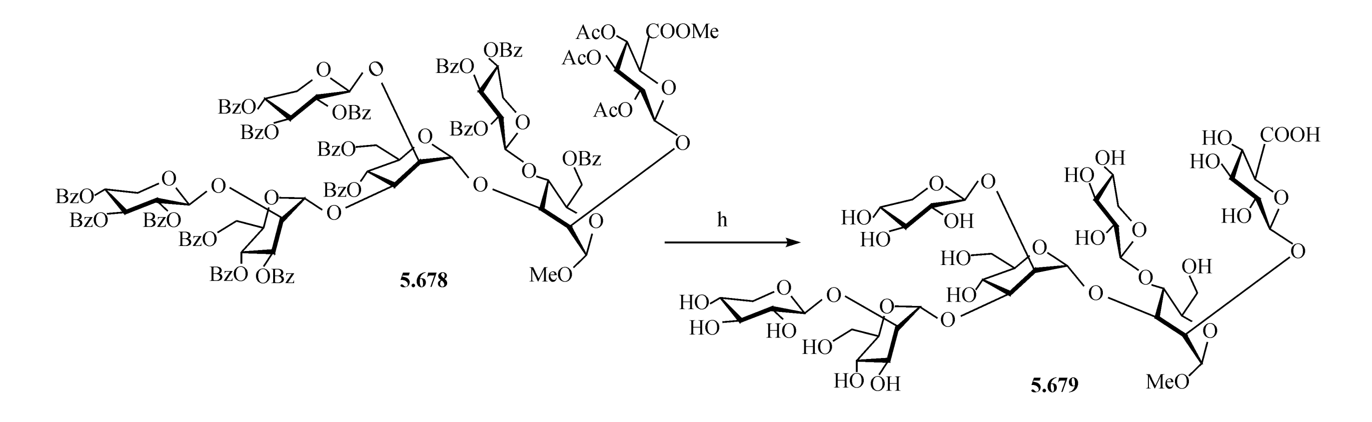


图 5.196　GXM-B 类型的七糖的合成

反应条件与试剂：a. TMSOTf (0.01～0.05 当量)，CH_2Cl_2，－20～0℃，2～4 h；b. 90% HOAc-H_2O，70 ℃，2 h；c. BzCl-Py；d. $PdCl_2$，CH_3OH，r.t.，4 h；e. CCl_3CN，DBU，CH_2Cl_2；f. MeCOCl/MeOH/CH_2Cl_2(3.5 mL/40 mL/10 mL)，r.t.，48 h；g. 2,4-二甲基吡啶，AgOTf，CH_2Cl_2，－20～0℃，2～4 h；h. 饱和 NH_3-MeOH，r.t.，72 h

5.10.5　小结

在过去的 20 多年中，寡糖的合成已经取得长足的进步，可以这样说，只要在自然界中能发现的、确定的寡糖结构，化学家就能够想办法将它们合成。从合成的角度看，(1→6)-连接的寡糖最容易合成，不管是 α-连接，还是 β-连接，都不成问题。

对于含有(1→6)-、(1→2)-、(1→3)-、(1→4)-等多种连接的、大的寡糖的合成，应该先构筑(1→6)-连接以外的糖苷键，把构筑(1→6)-连接放在最后，因为 6-位是一级羟基，空间位阻最小，即使要连接的寡糖供体和受体都比较大，反应也能进行。

对合成含甘露糖的寡糖，要注意充分利用其羟基活性之间的差别，6-位活性最大，其次是 3-位，然后是 2-和 4-位，鼠李糖也是 3-位活性最大，其次是 2-和 4-位。葡萄糖有类似于甘露糖的活性，也是 6-位活性最大，其次是 3-位，但是 2-位的活性要大于 4-位的活性。半乳糖 6-位的活性明显高于其他，其次是 3-位，而 4-位由于是直立键，空间位阻大，活性降低，偶联产率也较低。

用甘露糖和鼠李糖供体进行偶联时，不管有没有 2-位的邻基参与基团，α-连接都是主要的或唯一的产物，要想得到 β-连接，要采用特殊的手段，而对葡萄糖和半乳糖供体，在 2-位没有邻基参与基团时，使用热力学控制的条件，例如反应温度较高、催化剂很强且用量大、反应时间长等，就能主要得到 α-连接或者只得到 α-连接，而当 2-位有邻基参与基团时，一般都能得到 β-连接；但制备葡萄糖的(1→3)-连接是例外，往往在 2-位有酰基的存在下，也能生成 α-连接，甚至只生成 α-连接；半乳糖也有例外，在供体的 4-、6-位存在苄叉基时，即使 2-位有酰基，也倾向于生成 α-连接。

以现有的合成技术，已经能简洁地、大量地合成一些有重要生理活性的寡糖，

如糖蛋白中3,6-支化的甘露寡糖、酵母中2,6-支化的甘露寡糖、食用菌中的3,6-支化的葡萄寡糖、革兰氏阴性菌多糖中的鼠李寡糖、2,6-和3,6-支化的阿拉伯半乳寡糖及一些复杂的支链杂聚糖等。

寡糖合成与制备是很有前途的新兴产业,主要应用是制作高效的、无公害的农药,如几丁质寡糖类农药、葡萄寡糖类农药。现在国内正在推广中国科学院大连化物所和生态环境研究中心的这方面的成果。大连化物所杜昱光用酶法制得的几丁质寡糖农药已经获得规模生产,并得到很好的应用。另一个重要应用是做医药,特别是增强免疫力、抗肿瘤的新药,由于它们基本上无副作用,是通过激发人体内部的免疫系统起作用,现在中国科学院生态环境研究中心和复旦大学也正在协同产业部门积极进行临床前的工作,可以预料,寡糖类药物作为“甜的药物”将来一定可以占有相当的地位。

参考文献

1 Rodemacher T W, Parekh R B, Dwek R A. Annu. Rev. Biochem., 1988, 57:785

2 Lemieux R U. Chem. Soc. Rev., 1989, 18:347

3 Schmidt R R. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1986, 25:212

4 Sharon N, Lis H. Science, 1989, 246:227

5 Lemieux R U. Chem. Soc. Rev., 1978, 7:423

6 Garegg P J. Chem. Br., 1990, 26:669

7 Sabesan S, Duus J, Paulson J. C. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113:5865

8 Lorentzen J P, Helpap B, Lockhoff A. Angew. Che. Int. Ed. Engl., 1991, 30:1681

9 Marfa V, Mohnen D, O'Neill M A. Acc. Chem. Res., 1992, 25:77

10 Paulsen H. Angew. Che. Int. Ed. Engl., 1982, 21:155

11 Paulsen H. Angew. Che. Int. Ed. Engl., 1990, 29:823

12 Paulsen H. Chem. Soc. Rev., 1984, 13:15

13 Sinay: P. Pure Appl. Chem., 1991, 63:519

14 Garegg P. J. Acc. Chem. Res., 1992, 25:575

15 Toshima K, Tatsuta K. Chem. Rev., 1993, 93:1503

16 J F Kennedy. Carbohydrate Chemistry. Oxford University Press, 1988, 500

17 Sainsbury M. Rodd's Chemistry of Carbon Compounds. Vol. 1E, F, G 2nd Supplement. Amsterdam: Elsevier, 1993, 437

18 Banoub J, Boullanger P, Lafont D. Chem. Rev., 1992, 92:1167

19 Kovac P. Carbohydr. Res., 1986, 153:237

20 Zhu Y, Kong F. Carbohydr. Res., 2001, 332:1

21 Ma Z, Kong F. Tetrahedron: Asymmetry, 2004, 15:1517

22 Whitesides G M, Wong C H. Angew. Che. Int. Ed. Engl., 1985, 24:617

23 Kaur K J, Alton J, Hindsgaul O. Carbohydr. Res., 1991, 210:145

24 Ogawa T, Matsui M. Carbohydr. Res., 1976, 51:C13

25 Koenigs W, Knorr E. Ber.; 1901, 34:957

26 Nicolaou K C, Dolle R E, Papahatjis D P. J. Am. Chem. Soc., 1984, 106:4189
27 Roush W R, Straub J A, VanNieuwenhze M S. J. Org. Chem., 1991, 56:1649
28 Barrena M I, Echarri R, Castillon S. Synlett, 1996, 675
29 Oyama K, Kondo T. Synlett, 1999, 1627
30 Katha K P R, Aloui M, Field R A. Tetrahedron Lett., 1996, 37:5175
31 Seeberger P H, Eckhardt M, Danishefsky S J. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119:10064
32 Takeo K, Maki K, Kitamura S. Carbohydr. Res., 1993, 245:81
33 Zhao W, Kong, F. J. Carbohydr. Chem., 2004, 8-9:453
34 Yan L, Kahne D. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118:9239
35 Crich D, Sun S X. J. Org. Chem.; 1997, 62:1198
36 Rodebaugh R, Debenham J S, Fraser-Reid B. J. Org. Chem., 1999, 64:1758
37 Boons G J, Burton A, Isles S. Chem. Commun., 1996, 141
38 Chenault H K, Chafin L F. J. Org. Chem., 1998, 63:833
39 Denishefsky S J, Bilodeau M T. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1996, 35:1380
40 Di Bussolo V, Kim Y J, Gin DY. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120:13515
41 Plante O J, Palmacci E R, Seeberger P H. Science, 2001, 291:1523
42 Hashimoto S, Umeo K, Sano A. Tetrahedron Lett., 1995, 36:2251
43 Kochetkov N K, Nifantev N E, Backinowsky L V. Tetrahedron, 1987, 43:3109
44 Limori T, Ohtake H, Ikegami S. Tetrahedron Lett., 1997, 38:3415
45 Ning J, Yi Y, Kong F. Tetrahedron Lett., 2002, 43:5545
46 Fraser-Reid B, Wu Z, Andrews C W. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113:1434
47 Friesen R W, Danishefsky S J. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111:6656
48 Zuurmond H M, van der Klein P A M, van Boom J H. Tetrahedron Lett., 1992, 33:2063
49 Gervay J, Danishefsky S J. J. Org. Chem., 1991, 56:5448
50 Nicolaou K C, Randall J L, Chucholowski A. J. Am. Chem. Soc., 1986, 108:2466
51 Müller M, Huchel U, Geyer A, Schmidt R R. J. Org. Chem., 1999, 64:6190
52 Limori T, Shibazaki T, Ikegami S. Tetrahedron Lett., 1996, 37:2267
53 Limori T, Azumaya I, Shibazaki T, Ikegami S. Heterocycles, 1997, 46:221
54 Azumaya I, Niwa T, Kotani M, Iimori T, Ikegami S. Tetrahedron Lett., 1999, 40:4683
55 Scheffler G, Schmidt R R. Tetrahedron Lett., 1997, 38:2943
56 Mukai C, Itoh T, Hanaoka M. Tetrahedron Lett., 1997, 38:4595
57 Scheffler G, Behrendt E, Schmidt R R. Eur. J. Org. Chem., 2000, 3527
58 Ennis S C, Fairbanks A J, Tennant-Eyles R J, Yates H S. Tetrahedron, 2001, 57:4221
59 Cimpstey I, Fairbanks A J, Redgrave A J. Org. Lett., 2001, 3:2371
60 Krog-Jensen C, Oscarson S. J. Org. Chem., 1996, 61:4512
61 Krog-Jensen C, Oscarson S. J. Org. Chem., 1998, 63:1780
62 Pratt M R, Leigh C D, Bertozzi C R. Org. Lett., 2003, 5:3185
63 Stork G, La Clair J J. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118:247
64 Bols M. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1992, 913
65 Bols M. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1993, 791
66 Bols M. Acta Chem. Scand., 1996, 50:931

67 Rousseau C, Martin O R. Org. Lett., 2003, 5:3763
68 Huchel U, Schmidt R R. Tetrahedron Lett., 1998, 39:7693
69 Ziegler T, Lau R. Tetrahedron Lett., 1995, 36:1417
70 Lau R, Schüle G, Schwanenberg U, Ziegler T. Liebigs Ann., 1995, 1745
71 Schüle G, Ziegler T. Liebigs Ann., 1996, 1599
72 Ziegler T, Ritter A, Hürttlen J. Tetrahedron Lett., 1997, 38:3715
73 Ziegler T, Dettmann R, Zettl U. J. Carbohydr. Chem., 1999, 18:1079
74 Ziegler T, Lemanski G. Eur. J. Org. Chem., 1998, 163
75 Valverde S, Gómez A M, Hernández A, Herradón B, López J C. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1995, 2005
76 Valverde S, Gómez A M, López J C, Herradón B. Tetrahedron Lett., 1996, 37:1105
77 Yamada H, Imamura K, Takahashi T. Tetrahedron Lett., 1997, 38:391
78 Valverde S, Garc.iäa M, Gómez A M, López J C. Synlett, 2000, 22
79 Jung K, Müller M, Schmidt R R. Chem. Rev., 2000, 100:4423
80 Rubio E M, Mellet C O, García-Fernández J M. Org. Lett., 2003, 5:873
81 Ziegler T, Lemanski G, Hürttlen J. Tetrahedron. Lett., 2001, 42:569
82 Wacowich-Sgarbi S A, Bundle D R. J. Org. Chem., 1999, 64:9080
83 Dubois E P, Neszmélyi A, Lotter H, Pozsgay V. Tetrahedron Lett., 1996, 37:3627
84 Ludewig M, Lazarević D, Kopf J, Thiem J. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1998, 1751
85 Gagnaire D, Tran V, Vignon M. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1976, 6
86 Houdier S, Vottéro P J A. Carbohydr. Res., 1993, 248:377
87 Takahashi Y, Ogawa T. Carbohydr. Res., 1987, 169:127
88 Ogawa T, Takahashi Y. Carbohydr. Res., 1985, 138:C5
89 Wakao M, Fukase K, Kusumoto S. J. Org. Chem., 2002, 67:8182
90 Mori M, Ito Y, Uzawa J, Ogawa T. Tetrahedron Lett., 1990, 31:3191
91 Kuyama H, Nukada T, Ito Y, Nakahara Y, Ogawa T. Carbohydr. Res., 1995, 268:C1
92 Kuyama H, Nukada T, Nakahara Y, Ogawa T. Tetrahedron Lett., 1993, 34:2171
93 Collins P M, Ali M H. Tetrahedron Lett., 1990, 31:4517
94 Wu Z, Ning J, Kong F. Carbohydr. Res., 2003, 338:2203
95 Wu Z, Kong F. Synlett, 2004, 2594
96 Fan L F, Hindsgaul O. Org. Lett., 2002, 4:4503
97 Davis B J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2000, 2137
98 Ratner D M, Swanson E R, Seeberger P H. Org. Lett.,2003, 5:4717
99 Kanie O, Hindsgaul O. Curr. Opin. Struct. Biol., 1992, 2:674
100 Ernst B, De Mesmaeker A, Wagner B,Winkler T. Tetrahedron Lett., 1990, 31:6167
101 Banoub J, Boullanger P, Potier M, Descotes G. Tetrahedron Lett., 1986, 4145
102 Dahlin B M, Garegg P J, Samuelsson B, Orn U. Acta Chem. Scand. B, 1981, 35:669
103 Ogawa T, Matsui M. Carbohydr. Res., 1976, 51:C13
104 Kochetkov N K, Bochkov A F, Snyatkova V. J. Carbohydr. Res., 1971, 16:17
105 Kunz H. Liebigs Ann. Chem., 1986, 717
106 Seeberger P H, Eckhardt M, Danishefsky S J. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119:10064

107　Wang W, Kong F. J. Org. Chem., 1998, 63:5744
108　Wang W, Kong F. J. Carbohydr. Chem., 1999, 18:451
109　Wang W, Kong F. Angew. Chem. Int. Ed., 1999, 38:1247
110　Wang W, Kong F. Tetrahedron Lett., 1998, 39:1937
111　Wang W, Kong F. Carbohydr. Res., 1999, 315:117
112　Wang W, Kong F. Synth. Commun., 1999, 29:3179
113　Wang W, Kong F. J. Org. Chem., 1999, 56:5091
114　Zhu Y, Kong F. J. Carbohydr. Chem., 2000, 19:837
115　Wang W, Kong F. Tetrahedron Lett., 1999, 40:1360
116　Pougny J R, Jacquinet J C, Nassr M, Milat M L, Sinaÿ P. J. Am. Chem. Soc., 1977, 99:6762
117　Schmidt R R, Grundler G. Angew. Chem., 1982, 94:790
118　Han X.-B, Jiang Z-H, Schmidt RR. Liebigs. Ann. Chem., 1993, 853
119　Zhu Y, Kong F. Synlett, 2000, 663
120　Becker B, Furneaux R H, Reck F, Zubkov O A. Carbohydr. Res., 1999, 315:148
121　Kaur K J, Hindsgaul O. Glycoconjugate J., 1991, 8:90
122　Figueroa-Perez S, Verez-Bencomo V. J. Carbohydr. Chem., 1998, 17:851
123　Zhu Y, Kong F. Synlett, 2001, 1217
124　Zhu Y, Kong F. Synlett, 2000, 1783
125　Zhu Y, Kong F. Carbohydr. Res., 2002, 337:207
126　Zhang J, Kong F. Tetrahedron Assymetry, 2002, 13:243
127　Zhang J, Kong F. Acta Chim. Sinica, 2002, 60:150
128　Zhu Y, Chen L, Kong F. Chin. J. Chem., 2001, 19:1289
129　Ning J, Heng L, Kong F. Tetrahedron Lett., 2002, 43:673
130　Heng L, Ning J, Kong F. J. Carbohydr. Chem., 2001, 20:285
131　Zhang J, Zhu Y, Kong F. Carbohydr. Res., 2001, 336:329
132　Zhang J, Zhu Y, Kong F. Carbohydr. Res., 2002, 337:391
133　Zhang J, Kong F. J. Carbohydr. Chem., 2002, 21:79
134　Zhang, J, Ning J, Kong, F. Carbohydr. Res., 2003, 338:1023
135　Zhang J, Kong F. Tetrahedron, 2003, 59:1429
136　Du Y, Kong F. J. Carbohydr. Chem., 1999, 18:655
137　Yang G, Kong F. Synlett, 2000, 1423
138　Yang G, Kong F. Carbohydr. Res., 2005, 340:39
139　Ning J, Zhang W, Yi Y, Yang G, Wu Z, Yi J, Kong F. Bioorg. Med. Chem., 2003, 11:2193
140　Sharp J K, McNeil M, Albersheim P J. Biol. Chem., 1984, 259:11321
141　Ning J, Yi Y, Kong F. Tetrahedron Lett., 2002, 43:5545
142　Ning J, Kong F, Lin B, Lei H. J. Agr. Food Chem., 2003, 51:987
143　Yi Y, Zhou Z, Ning J, Kong F, Li J. Synthesis, 2003, 4:491
144　Yan J, Zong H, Shen A, Chen S, Yin X, Shen X, Liu W, Gu X, Gu J. Int. Immunopharmacology, 2003, 3:1861
145　Du Y, Pan Q, Kong F. Synlett, 1999, 1648
146　Unverzagt C. Angew. Chem. Int. Ed., 1994, 33:1102

147 Lay L, Manzoni L, Schmidt R R. Carbohydr. Res., 1998, 310:157
148 Reddy G V, Jain R K, Locke R D, Matta K L. Carbohydr. Res., 1996, 280:261
149 Figueroa-Perez S, Verez-Bencomo V. Tetrahedron Lett., 1998, 39:9143
150 Cao S, Gan Z, Roy R. Carbohydr. Res., 1999, 318:75
151 Ando T, Ishida H, Kiso M. J. Carbohydr. Chem., 2001, 20:425
152 Sugata T, Higuchi R. Tetrahedron Lett., 1996, 37:2613
153 Martichonok V, Whitesides G M. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118:8187
154 Cao S, Roy R. Tetrahedron Lett., 1996, 37:3421
155 DeFrees S A, Kosch W, Way W, Paulson J C, Sabesan S, Halcomb R L, Huang D H, Ichikawa Y, Wong C H. J. Am. Chem. Soc., 1995, 117:66
156 Byramova N E, Ovchinnikov M V, Backinowsky L V, Kochetkov N K. Carbohydr. Res., 1983, 124:C8
157 Zeng Y, Li A, Kong F. Tetrahedron Lett., 2003, 44:8325
158 Li A, Zeng Y, Kong, F. Carbohydr. Res., 2004, 339:673
159 Oshima K, Aoyama Y. J. Am. Chem. Soc., 1999, 121:2315
160 Du Y, Zhang M, Kong F. Org. Lett., 2000, 2:3797
161 Du Y, Zhang M, Kong F. Tetrahedron, 2001, 57:1757
162 Merrifield R B. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1985, 24:799
163 Caruthers M H. Science, 1985, 230:281
164 Seeberger P H, Hasse W-C. Chem. Rev., 2000, 100:4349
165 Fréchet J M J, Schuerch C. J. Am. Chem. Soc., 1971, 93:492
166 Seeberger P H, Danishefsky S.J. Acc. Chem. Res., 1998, 31:685
167 Danishefsky S J, Bilodeau M T. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1996, 35:1380
168 Wang Z-G, Douglas S P, Krepinsky J J. Tetrahedron Lett., 1996, 39:6985
169 Ito Y, Kanie O, Ogawa T. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1996, 35:2510
170 Kanie O, Ito Y, Ogawa T. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116:12073
171 Palmacci E R, Hewitt M C, Seeberger P H. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 2001, 40:4433
172 Belogi G, Zhu T, Boons G J. Tetrahedron Lett., 2000, 41:6965
173 Bayer E. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1991, 30:113
174 Ruhela D, Vishwakarma R A. J. Org. Chem., 2003, 68:4446
175 Schleyer A, Meldal M, Manat R, Paulsen H, Bock K. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1997, 36:1976
176 Buchardt J, Meldal M. Tetrahedron Lett., 1998, 39:8695
177 Li W, Yan B. J. Org. Chem., 1998, 63:4092
178 Gerritz S W, Trump R P, Zuercher W J. J. Am. Chem. Soc., 2000, 122:6357
179 Adinolfi M, Barone G, De Napoli L, Iadonisi A, Piccialli G. Tetrahedron Lett., 1998, 39:1953
180 Heckel A, Mross E, Jung K-H, Rademann J, Schmidt R R. Synlett, 1998, 171
181 Wentworth P, Jr, Janda K D. Chem. Commun., 1999, 1918
182 Gravert D J, Janda K D. Chem. Rev., 1997, 97:489
183 Malmstroem E, Johansson M, Hult, A. Macromolecules, 1995, 28:1698
184 Kantchev A B, Parquette J R. Tetrahedron Lett., 1999, 40:8049
185 Majumdar D, Zhu T, Boons G J. Org. Lett., 2003, 20:3591
186 Doi T, Sugiki M, Yamada H, Takahashi T. Tetrahedron Lett., 1999, 40:2141

187　Weigelt D, Magnusson G. Tetrahedron Lett., 1998, 39:2839
188　Silva D J, Wang H, Allanson N M, Jain R K, Sofia M J. J. Org. Chem., 1999, 64:5926
189　Hanessian S, Huynh H K. Synlett, 1999, 102
190　Crich D, Smith M. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124:8867
191　Peri F, Cipolla L, Ncotra F. Tetrahedron Lett., 2000, 41:8587
192　Shimizu H, Ito Y, Kanie O, Ogawa T. Bioorg. Med. Chem. Lett., 1996, 6:2841
193　Ryu J H, Jeong J H. Arch. Pharm. Res., 1999, 22:585
194　Leung O T, Douglas S P, Whitfield D M, Dong H Y S, Krepinsky J J. New J. Chem., 1994, 18:349
195　Wang Y, Zhang H, Voelter W. Chem. Lett., 1995, 273
196　Roussel F, Knerr L, Grathwohl M, Schmidt R R. Org. Lett., 2000, 2:3043
197　Roussel F, Takhi M, Schmidt R R. J. Org. Chem., 2001, 66:8540
198　Zhu T, Boons G J. J. Am. Chem. Soc., 2000, 122:10222
199　Drinnan N, West M, Broadhurst M, Kellam, B, Toth I. Tetrahedron Lett., 2001, 42:1159
200　Bauer J, Radmann J. Tetrahedron Lett., 2003, 44:5019
201　Rademann J, Schmidt R R. J. Org. Chem., 1996, 62:3650
202　Yan L, Taylor C M, Goodnow R, Kahne D. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116:6953
203　Fukase K, Nakai Y, Egusa K, Porco Jr, Kusumoto J A. Synlett, 1999, 1074
204　Douglas S P, Whitfield D M, Krepinsky J J. J. Am. Chem. Soc., 1995, 117:2116
205　Veeneman G H. In Carbohydrate Chemistry. Boons, G.J., Ed., Blackie Academic & Professional. London: 1998,98～174
206　Yan F, Wakarchuk W W, Gilbert M, Richards J C, Whitfield D M. Carbohydr. Res., 2000, 328:3
207　Jiang L, Hartley R C, Chan T H. Chem. Commun., 1996, 2193
208　Nicolaou K C, Winssinger N, Pastor J, DeRoose F. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119:449～450
209　Nicolaou K C, Watanabe N, Li J, Pastor J, Winssinger N. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1998, 37:1559
210　Rodebaugh R, Fraser-Reid B, Geysen H M. Tetrahedron Lett., 1997, 38:7653
211　Andrade R B, Plante O J, Melean L G, Seeberger P H. Org. Lett., 1999, 1:1811
212　Fraser-Reid B, Wu Z, Ottosson H, Merritt J R, Roberts C, Madsen R. Synlett, 1992, 927
213　Plante O J, Andrade R A, Seeberger P H. Org. Lett., 1999, 1:211
214　Melean L G, Haase W C, Seeberger P H. Tetrahedron Lett., 2000, 41:4329
215　Knerr L, Schmidt R R. Synlett, 1999, 1802
216　Knerr L, Schmidt R R. Eur. J. Organischem., 2000, 2803
217　Kanwmitsu T, Seeberger P H. Org. Lett., 2003, 5:4541
218　Fukase K, Egusa K, Nakai Y, Kusumoto S. Mol. Diversity, 1996, 2:182
219　Jobron L, Hindsgaul O. J. Am. Chem. Soc., 1999, 121:5835
220　Plante O J, Buchwald S L, Seeberger P H. J. Am. Chem. Soc., 2000, 122:7148
221　Hartwig J F. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1998, 37:2046
222　Kanie O, Grotenbreg G, Wong C H. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 2000, 39:4545
223　Mehta S, Whitfield D M. Tetrahedron, 2000, 56:6415
224　Rademann J, Schmidt R R. Tetrahedron Lett., 1996, 37:3989
225　Hunt J A, Roush W R. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118:9998

226 Zhu T, Boons G J. Tetrahedron Asym., 2000, 11:199
227 Windholz T B, Johnston D B R. Tetrahedron Lett., 1967, 2555
228 Roussel F, Knerr L, Grathwohl M, Schmidt R R. Org. Lett., 2000, 2:2067
229 Spijker N M, Van Boeckel C A A. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1991, 30:180
230 Zhang Z, Ollman I R, Ye X S, Wischnat R, Baasov T, Wong C H. J. Am. Chem. Soc., 1999, 121:734
231 Adinolfi M, Barone G, Iadonisi A, Piccialli G. Tetrahedron Lett., 1996, 37:5007
232 Wunberg T, Kallus C, Opatz T, Henke S, Schmidt W, Kunz H. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1998, 37:2503
233 Zhu T, Boons G J. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1998, 37:1898
234 Eichler E, Yan F, Sealy J, Whitfield D M. Tetrahedron, 2001, 57:6679
235 Verduyn R, van der Klein P A M, Douwes M, van der Marel G A, van Boom J H. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1993, 112:464
236 Kallus C, Opatz T, Wunberg T, Schmidt W, Henke S, Kunz H. Tetrahedron Lett., 1999, 40:7783
237 Cross G G, Whitfield D M. Synlett, 1999, 487
238 Egusa K, Fukase K, Kusumoto S. Synlett, 1997, 675
239 Douglas S P, Whitfield D M, Krepinsky J J. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113:5095
240 Danishefsky S J, McClure K F, Randolph J T, Ruggeri R B. Science, 1993, 260:1307
241 Garegg P J. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1997, 52:179
242 Davis B G, Ward S J, Rendle P M. Chem. Commun., 2001, 189
243 Manabe S, Ito Y, Ogawa T. Synlett, 1998, 628
244 Lam S N, Gervay-Hague J. Carbohydr. Res., 2002, 337:1953
245 Buskas T, Söderberg E, Konradsson P, Fraser-Reid B. J. Org. Chem., 2000, 65:958
246 Yan B. Acc. Chem. Res., 1998, 31:621
247 Sarkar S S, Gargipati R S, Adams J L, Keifer P A. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118:2305
248 Fitch WL, Detre G, Holmes C P, Shoolery J N, Keifer P A. J. Org. Chem., 1994, 59:7955
249 Seeberger P H, Beebe X, Sukenick G D, Pochapsky S, Danishefsky S J. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1997, 36:491
250 Kanemitsu T, Kanie O, Wong C H. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1998, 37:3415
251 Kanemitsu T, Wong C H, Kanie O. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124:3591
252 Mogemark M, Elofosson M, Kihlberg J. Org. Lett., 2001, 3:1463
253 Mogemark M, Elofosson M, Kihlberg J. J. Org. Chem., 2003, 68:7281
254 Chan T Y, Chen R, Sofia M J, Smith B C, Glennon D. Tetrahedron Lett. 1997, 38:2821
255 Ando H, Manabe S, Nakahara Y, Ito Y. J. Am. Chem. Soc., 2001, 123:3848
256 Manabe S, Ito Y. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124:12638
257 Chan T H, Huang W Q. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1985, 909
258 Randolph J T, Danishefsky S J. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1994, 33:1470
259 Griffith D A, Danishefsky S J. J. Am. Chem. Soc., 1990, 112:5811
260 Zheng C, Seeberger P H, Danishefsky S J. J. Org. Chem., 1998, 63:1126
261 Kahne D, Walker S, Cheng Y, Van Engen D. J. Am. Chem Soc., 1989, 111:6881
262 Liang R, Yan L, Loebach J, Ge M, Uozumi Y, Sekanina K, Horan N, Gildersleeve J, Thompson C, Smith A, Biswas K, Still W C, Kahne D. Science, 1996, 274:1520

263 Rademann J, Geyer A, Schmidt R R. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1998, 37:1241

264 Mross E, Schmidt R R. Poster Eurocarb X 1999, PA001

265 Dreef-Tromp C M, Willems H A M, Westerduin P, van Veelen P, van Boeckel C A A. Bioorg. Med. Chem. Lett., 1997, 7:1175

266 Mehta S, Gilbert M, Wakarchuk W W, Whitfield D M. Org. Lett., 2000, 2:751

267 Ito Y, Ogawa T. Tetrahedron, 1988, 29:3987

268 Kononov L O, Ito Y, Ogawa T. Tetrahedron Lett., 1997, 38:1599

269 Rodebaugh R, Joshi S, Fraser-Reid B, Geysen H M. J. Org Chem., 1997, 62:5660

270 Kanie O, Ogawa T, Ito Y. J. Synth. Chem., Jpn., 1998, 56:952

271 Ito Y, Manabe S. Curr. Opin. Chem. Biol., 1998, 2:701

272 Hnut D K, Seeberger P H. Org. Lett., 2002, 4:2751

273 Ito Y, Ogawa T. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119:5562

274 Crich D, Smith M. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124:8864

275 Nicolaou K C, Pastor J, Barluenga S, Winssinger N. Chem. Commun., 1998, 1947

276 Trumtel M, Tavecchia P, Veyrères A, Sinaÿ P. Carbohydr. Res., 1990, 202:257

277 Hummel G, Hindsgaul O. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1999, 38:1782

278 Xu W, Springfield S A, Koh J. Carbohydr. Res., 2000, 325:169

279 Ye X S, Wong C H. J. Org. Chem., 2000, 65:2410

280 Takahashi T, Adachi M, Matsuda A, Doi T. Tetrahedron Lett., 2000, 41:2599

281 Hewitt M C, Seeberger P H. Org. Lett., 2001, 23:3699

282 Melean L G, Love K R, Seeberger P H. Carbohydr. Res., 2002, 337:1893

283 Hewitt M C, Snyder D A, Seeberger P H. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124:13434

284 Love K R, Seeberger P H. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 2004, 43:602

285 Lee Y C, Lee R T. Acc. Chem. Res., 1995, 28:321

286 Lasky L A. Science, 1992, 258:964

287 Lundquist, J J, Toone E J. Chem. Rev., 2002, 102:555

288 Wilson K A, Skehel J J, Wiley D C. Nature, 1981, 289

289 Mitchell D A, Fadden A J, Drickamer K J. Biol. Chem. 2001, 276:28939

290 Crocker P R, Feizit T. Curr. Opin. Struct. Biol., 1996, 6:679

291 Mammen M, Choi S, Whitesides G M. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1998, 37:2754

292 Kiessling L L, Gestwicki J E, Strong L E. Curr. Opin. Chem. Biol., 2000, 4:696

293 Sigal G B, Mammen M, Dahmann G, Whitesides G M. J. Am. Chem. Soc., 1996,118:3780

294 Choi S K, Mammen M, Dahmann G, Whitesides G M. J. Am. Chem. Soc. 1997,119:4103

295 Roy R. Curr. Opin. Struct. Biol., 1996, 6:692

296 Bezouska K. Rev. Mol. Biotech., 2002, 90:269

297 Tsutsumiuchi K, Aoi K, Okada M. Polymer J., 1999, 31:935

298 Aoi K, Tsutsumiuchi K, Yamamoto A, Okada M. Tetrahedron, 1997, 53:15415

299 Aoi K, Itoh K, Okada M. Macromolecules, 1995, 28:5391

300 Schmitzer A, Perez E, Rico-Lattes I., Lattes A, Rosca S. Langmuir, 1999, 15:4397

301 Baeky M, Roy R. Bioorg. Med. Chem., 2002, 10:11

302 Roy R, Baek M. Rev. Mol. Biotech., 2002, 90:291

303 Baeky M, Rittenhouse-Olson K, Roy R. Chem..Commun., 2001, 257
304 Mitchell J P, Roberts K D, Langley J, Koentgen F, Lanbert J N, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9:2785
305 Zanini D, Roy R. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119:2088
306 Zanini D, Roy R. J. Org. Chem., 1996, 61:7348
307 Llinares M, Roy R. Chem.Comun., 1997, 2119
308 Page D, Zanini D, Roy R. Bioorg. Med. Chem., 1996, 4:1949
309 Grandjean C, Rommens C, Gras-Masse H, Melnyk O. Tetrahedron Lett., 1999, 40:7235
310 Earle M A, Manku S, Hultin P G, Li H, Palcic M M. Carbohydr. Res., 1997, 301:1
311 Palcic M M, Li H, Zanini D, Bhella R S Roy, R. Carbohydr. Res., 1998, 305:433
312 Zanini D, Roy R. Bioconj. Chem., 1997, 8:187
313 Jayaraman N, Stoddart J F. Tetrahedron Lett., 1997, 38:6767
314 Ashton P R, Boyd S E, Brown C L, Jayaraman N, Stoddart J F. Angew. Chem., Int. Ed. Engl.,1997, 36:732
315 Ashton P R, Hounsell E F, Jayaraman N, Nilsen T M, Spencer N, Stoddart J F, Young M. J. Org. Chem., 1998, 63:3429
316 Wu Z, Kong F. Carbohydr. Res., 2004, 339: 2761
317 Fujimoto T, Shimizu C, Hayashida O, Aoyama Y. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120:601
318 Fujimoto K, Miyata T, Aoyama Y. J. Am. Chem. Soc., 2000, 122:3558
319 Budka J, Tkadlecova M, Lhotak P, Stibor I. Tetrahedron, 2000, 56:1883
320 Dondoni A, Kleban M, Hu X, Marra A, Banks H D. J. Org. Chem., 2002, 67:4722
321 Hayashida O, Nishiyama K, Matsuda Y, Aoyama Y. Tetrahedron Lett., 1999, 40:3407
322 Burke S D, Zhao Q, Schuster M C, Kiessling L L. J. Am. Chem. Soc., 2000, 122:4518
323 Konig B, Fricke T, Wamann A, Lindhorst T K. Tetrahedron Lett., 1998, 40:2307
324 Dubber M, Lindhorst T K. Chem. Commun., 1998, 1265
325 Dubber M, Lindhorst T K. Org. Lett., 2001, 3:4019
326 Boysen M M K, Lindhorst T K. Org. Lett., 1999, 1:1925
327 Dubber M, Lindhorst T K. J. Org. Chem., 2000, 65:5275
328 Dubber M, Lindhorst T K. Carbohydr. Res., 1998, 310:35
329 Kitov P I, Sadowska J M, Mulvey G, Armstrong G D, Ling H, Pannus N S, Read R J, Bundle D R. Nature, 2000, 403:669
330 de Robertis L, Christine L, Hugues D, Fatima A, Roger B, Alain M. Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4:1127
331 Kassab R, Felix C, Parrot-Lopez H, BonaIy R. Tetrahedron Lett., 1997, 38:7555
332 Fernandez J M G, Mellet C O, Maciejewski S, Defaye J. Chem.Commun., 1996:2741
333 Baussanne I, Benito J M, Mellet C O, Fernandez J M G, Law H, Defaye J. Chem.Commun., 2000, 1489
334 Fulton D A, Stoddart J F. J. Org. Chem., 2001, 66:8309
335 Fulton D A, Stoddart J F. Org. Lett., 2000, 2:1113
336 Garcia-Lopez J J, Hernandez-Mateo F, Isac-Garcia J, Kim J M, Roy R, Santoyo-Gonzaez F, Vargas-Berengue A. J. Org. Chem., 1999, 64:522
337 Ortega-Caballero F, Gimenez-Martinez J J, Garcia-Fuentes L, Ortiz-Salmeron E, Santoyo-Gonzalez F, Var-

gas-Berenguel A. J. Org. Chem., 2001, 66:7786

338 Sebastian R, Magro G, Caminade A, Majoral J. Tetrahedron, 2000, 56:6269

339 Takahashi M, Hara Y, Aoshima K, Kurihara H, Oshikawa H K, Yamashita M. Tetrahedron Lett., 2000, 41:8485

340 Matsuoka K, Oka H, Koyama T, Esumib Y, Terunuma D. Tetrahedron Lett., 2001, 42:3327

341 Matsuoka K, Terabatake M, Esumi Y, Terunuma D, Kuzuhara H. Tetrahedron Lett., 1999, 40:7839

342 Matsuoka K, Kurosawa H, Esumi Y, Terunuma D, Kuzuhara H. Carbohydr. Res., 2000, 329:765

343 Lehmann J, Weitzel U P. Carbohydr. Res., 1996, 294:65

344 Sliedregt L A J M, Rensen P C N, Rump E T, van Santbrink P J, Bijsterbosch M K, Valentijn A R P M, van der Marel G A, van Boom J H, van Berkel T J C, Biessen E A L. J. Med. Chem., 1999, 42:609

345 Dubber M, Frechet M J. Bioconj. Chem., 2003, 14:239

346 Maier M A, Yannopoulos C G, Mohamed N, Roland A, Fritz H, Mohan V, Just G, Manoharan M. Bioconj. Chem., 2003, 14:18

347 Schwarz J B, Kuduk S D, Chen X, Sames D, Glunz P W, Danishefsky S J. J. Am. Chem. Soc., 1999, 121:2662

348 Glunz P W, Hintermann S, Schwarz J B, Kuduk S D, Chen X, Williams L J, Sames D, Danishefsky S J, Kudryashov V, Lloyd K O. J. Am. Chem. Soc., 1999, 121:10636

349 Coltart D M, Royyuru A K, Williams L J, Glunz P W, Sames D, Kuduk S D, Schwarz J B, Chen X, Danishefsky S J, Live D H. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124:9833

350 Katajisto J, Karskela T, Heinonen P, Lonnberg H. J. Org. Chem., 2002, 67:7995

351 Langer P, Ince S J, Ley S V. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1998, 3913

352 Liu B, Roy R. Chem. Commun., 2002, 594

353 Kobata A. Acc. Chem. Res., 1993, 26:319

354 Dwek R A. Chem. Rev., 1996, 96:683

355 Montreuil J. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1980, 37:157

356 Faille C, Strecker G, Poulain D. Infect. Immun. 1997, 65:3399

357 Li R K, Culter J E. J. Biol. Chem., 1993, 268:18293

358 中国药材公司.中国中药资源志要.1994, 1467

359 Dea I C M, Morrison A. Adv. Carbohydr. Biochem. 1975, 31:241

360 Lugowski C, Romanowska E. Carbohydr. Res., 1983, 118:173

361 Nilsson M, Norberg T. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1998, 1699

362 Kaji E, Lichtenthaler F W, Osa Y, Takahashi K, Zen S. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1995, 68:2401

363 Osa Y, Kaji E, Takahashi K, Hirooka M, Zen S, Lichtenthaler F W. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1994, 67:1130

364 Kaji E, Anabuki N, Zen S. Chem. Pharm. Bull., 1995, 43:1441

365 Boons G-J. Carbohydrate Chemistry. New York: Chapman and Hall, 1998, 10

366 Barresi F, Hindsgaul O. Front. Nat. Prod. Res., 1996, 1:251

367 Paulsen H. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1990, 29:823

368 Veeneman G H. Carbohydrate Chemistry. New York: Chapman and Hall, 1998, 149

369 Kaji E, Lichtenthaler F W. Trends Glycosci. Glycotechnol., 1993, 5:121

370 Banoub J. Chem. Rev., 1992, 92: 1167

371 Danishefsky S J, Bilodeau M T. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1996, 35:1380
372 Boons G-J Contemp. Org. Synth., 1996, 173
373 Garegg P J. Acc. Chem. Res., 1992, 25:575
374 Grice P, Ley S V, Pietruszka J, Osborn H M I, Priepke H W M, Warriner S L. Eur. J. Chem., 1997, 3:431
375 Matsuo I, Nakahara Y, Ito Y, Nukada T, Nakahara Y, Ogawa T. Bioorg. Med. Chem., 1995, 3:1455
376 Jain R K, Matta K L. Carbohydr. Res., 1996, 282:101
377 Kerékgyárto J, van der Ven J G M, Kamerling J P, Lipták A, Vliegenthart J F G. Carbohydr. Res., 1993, 238:135
378 Sarbajna S, Misra A K, Roy N. Synth. Commun., 1998, 28:2559
379 Danishefsky S J, Bilodeau M T. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1996, 35:1380
380 Liu K K-C, Danishefsky S J. J. Org. Chem., 1994, 59:1892
381 Danishefsky S J, Hu S, Cirillo P F, Eckhardt M, Seeberger P H. Eur. J. Chem., 1997, 3:1617
382 Lichtenthaler F W, Schneider-Adams T. J. Org. Chem., 1994, 59:6728
383 Nitz M, Purse B W, Bundle D R. Org. Lett. 2000, 2:2939
384 Nitz M, Bundle D R. J. Org. Chem. 2001, 66:8411
385 Banaszek A, Karpiesiuk W. Carbohydr. Res., 1994, 251:233
386 Cipolla L, Lay L, Nicotra F. J. Org. Chem., 1997, 62:6678
387 Sato K-I, Yoshitomo A, Takai Y. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1997, 70:885
388 Matsuo I, Isomura M, Walton R, Ajisaka K. Tetrahedron Lett., 1996, 37:8795
389 Weiler S, Schmidt R R. Tetrahedron Lett., 1998, 39:2299
390 Unverzagt C. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1994, 33:1102
391 Barresi F, Hindsgaul O. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113:9376
392 Barresi F, Hindsgaul O. Synlett 1992, 759
393 Barresi F, Hindsgaul O. Can. J. Chem. 1994, 72:1447
394 Ennis S C, Fairbanks A J, Tennant-Eyles R J, Yates H S. Synlett 1999, 1387
395 Ennis S C, Fairbanks A J, Tennant-Eyles R J, Yates H S. Tetrahedron 2001, 57:4221
396 Ito Y, Ogawa T. Angew. Chem.,Int. Ed. Engl. 1994, 33:1765
397 Ito Y, Ohnishi Y, Ogawa T, Nakahara Y. Synlett 1998, 1102
398 Lergenmüller M, Nukada T, Kuramochi K, Dan A, Ogawa T, Ito Y. Eur. J. Org. Chem. 1999, 1367
399 Dan A, Ito Y, Ogawa T. Tetrahedron Lett. 1995, 36:7487
400 Dan A, Ito Y, Ogawa T. J. Org. Chem. 1995, 60:4680
401 Dan A, Lergenmüller M, Amano M, Nakahara Y, Ogawa T, Ito Y. Chem. Eur. J. 1998, 4:2182
402 Dan A, Ito Y, Ogawa T. Carbohydr. Lett. 1996, 1:469
403 Matsuo I, Ito Y. Carbohydr. Res. 2003, 338:2163
404 Cimpstey I, Fairbanks A J, Redgrave A J. Organic Lett. 2001, 3:2371
405 Stork G, Kim G. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114:1087
406 Crich D, Sun S. J. Org. Chem., 1996, 61:4506
407 Crich D, Sun S. J. Org. Chem., 1997, 62:1198
408 Crich D, Sun S. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119:11217
409 Crich D, Sun S. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120:435

410　Crich D, Li H. J. Org. Chem. 2000, 65:801

411　DudkinV Y, Miller J S, Danishefsky S J. Tetrahedron Lett. 2003, 44:1791

412　Weingart R, Schmidt R R. Tetrahedron Lett., 2000, 41:8753

413　Vic G, Hastings J J, Crout D H G. Tetrahedron: Asym., 1996, 7:1973

414　Wong C-H, Halcomb R L, Ichikawa Y, Kajimoto T. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1995, 34:412

415　Sing S, Scigelova M, Crout D H G. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999, 777

416　Watt G M, Revers L, Webberley M C, Wilson I B H, Flitsch S L. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1997, 36:2354

417　Bruckova J, Crich D, Sun S. J. Org. Chem., 1996, 61:605

418　Crich D, Hwang J-T, Yuan H. J. Org. Chem., 1996, 61:6189

419　Yamazaki N, Eichenberger E, Curran D P. Tetrahedron Lett., 1994, 35:6623

420　Hodosi G, Kováč P. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119:2335

421　Hodosi G, Kováč P. Carbohydr. Res. 1998, 308:63

422　Kim W-S, Sasai H, Shibasaki M. Tetrahedron Lett., 1996, 37:7797

423　Kim W-S, Hosono S, Sasai H, Shibasaki M. J. Org. Chem., 1995, 60:4

424　Toshima K, Kasumi K-I, Matsumura S. Synlett, 1998, 643

425　Hashimoto S, Honda T, Ikegami S. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1989, 11:685

426　Plante O J, Palmacci E R, Seeberger P H. Org. Lett., 2000, 2:3841

427　Nagai H, Matsumura S, Toshima K. Carbohydr. Res., 2003, 338:1531

428　Kim K S, Kim J H, Lee Y J, Lee Y J, Park J. J. Am. Chem. Soc., 2001, 123:8477

429　Chung S, Park K. Tetrahedr. Lett., 2001, 42:4005

430　Ziegler T, Lemanski G, Rakoczy A. Tetrahedron Lett., 1995, 36:8973

431　Ziegler T, Lemanski G. Angew. Chem., 1998, 110:3367

432　Ziegler T, Lemanski G. Angew.Chem., Int. Ed. Engl., 1998, 37:3129

433　Ziegler T, Lemanski G. Tetrahedron, 2000, 56:563

434　Ziegler T, Lemanski G. Eur. J. Org. Chem., 2000, 181

435　Abdel-Rahman A A, El Ashry E H, Schmidt R R. Carbohydr. Res., 2002, 337:195

436　Tennant-Eyles R J, Davis B G, Fairbanks J A. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1999, 1037

437　Nicolaou K C, Randall J L, Furst G T. J. Am. Chem. Soc., 1985, 107:5556

438　Zeng Y, Ning J, Kong F. Chin. J. Chem., 2002, 20:1142

439　Zeng Y, Kong F. Carbohydr. Res., 2003, 338:2047

440　Zeng Y, Ning J, Kong F. Tetrahedron Lett., 2002, 43:3729

441　Zeng Y, Ning J, Kong F. Carbohydr. Res., 2003, 338:307

442　Kitamura K. J. Carbohydr. Chem., 1990, 9:783

443　Nunomura S, Mori M, Ito Y, Ogawa T. Tetrahedron Lett., 1989, 30:5619

444　Chen L, Kong F. Carbohydr. Res., 2002, 337:1373

445　Chen L, Kong F. Tetrahedron Lett., 2003, 44:3691

446　Schmidt R R, Michel J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1982, 21:72

447　Wu Z, Ning J, Kong F. Chin. J. Chem., 2003, 21:1655

448　Wu Z, Ning J, Kong F. Carbohydr. Res., 2003, 338:2203

449　Lemieux R U, Cromer R, Spohr U. Can. J. Chem., 1988, 66:3083

450 Murakata C, Ogawa T. Tetrahedron Lett., 1991, 32:671
451 Li A., Kong F. Chin. J. Chem., 2005, 23:7
452 Li A, Kong F. Carbohydr. Res., 2004, 339:1847
453 Li A, Kong F. Bioorg. Med. Chem., 2005, 13, 539
454 Zhang J, Kong F. Tetrahedron Lett., 2003, 44:1839
455 Zhang J, Kong F. Bioorg. Med. Chem., 2003, 11:4027
456 Zhang J, Kong F. Carbohydr. Res., 2003, 338:1719
457 Zhao W, Kong F. Carbohydr. Res., 2004, 339:1779
458 hao W, Kong, F. Bioorg. Med. Chem., 2005, 13:121

第 6 章　用单糖合成光学纯的非糖化合物

在关系人类健康的很多领域，为了控制一些生理过程，需要用很多的光学纯的不对称的化合物，世界上很多著名的医药公司都大量地用这类化合物来开发新药。反复的实践使他们认识到，得到光学活性纯的化合物非常重要，有时即使含有少量的对映异构体，其生物活性也会产生本质的变化。在植物细胞、动物和微生物细胞的受性的环境中，通过酶的不对称催化作用而进行生物合成，这样得到的天然化合物是获得光学纯化合物主要来源，而现在，化学合成的光学纯的化合物也逐渐成为重要的手段，并占有相当的比例。

为了得到光学纯的化合物，人们已经付出了巨大的努力，发展了很多方法，如键合到不对称化合物上的试剂和反应物。当反应物临时键合到手性化合物上时，就被诱导出了不对称性，而用手性的试剂能选择性的生成某种旋光异构体。单糖及其衍生物既能作为手性的试剂，又能作为手性的反应物，非常便宜，用途广泛。糖作为原料经过特殊的化学修饰，能得到单一的、光学活性纯的非糖体。

6.1　糖作为手性的辅助物

在没有不对称因素，如不对称催化剂、不对称试剂的存在时，由一个没有手性的碳原子创造出一个手性中心，会得到外消旋的产物。例如，将一个不对称的酮，如丁酮还原，得到一个外消旋的二级醇，两个对映异构体的含量相等。在糖的存在下进行反应，有可能引入手性。常把糖作为手性的辅助物，将反应物结合在上面，这样就有了手性的环境，当新的不对称中心形成时，再把糖移除[1]。但是，糖同样能在不结合反应物的情况下，赋予试剂不对称性。

6.1.1　糖键合的试剂

用壬-硼双环[3.3.1]烷处理 1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-α-D-葡萄呋喃糖，得到硼酸酯（$R^1R^2BOR^3$），与氢化钾作用，转化为复杂的硼化物 **6.1**，用这个不对称的试剂还原苯基叔丁基酮，得到近乎定量的、高选择性的 *R*-醇 **6.2**，旋光体的过量值(ee)＞97％。如下反应式所示[2]

6.1 6.2

用对位阻要求小的酮,这个试剂给出产物的选择性也随之降低。例如,2-丁酮产生的2-丁醇的ee值仅为3%。简单的用糖的醇和硼氢化钠或氢化锂铝的络合物,也能进行这样的不对称合成,能还原肟得到不对称的氨,ee值达到50%[3]。

在活化的碳原子处也能进行不对称的C-烷基化。例如,Schiff碱**6.3**在烯醇式**6.4**的C-甲基化,用糖的硫酸甲酯**6.5**作为不对称合成的甲基化试剂,给出*S*-酯**6.6**,ee值达到40%。如下反应式所示[4,5]

6.3 6.4 6.5 6.6

6.1.2 糖键合的反应物

用糖键合方法进行不对称合成的一个特别简单的例子是在硼氢化钠的存在下,进行**6.7**的Claisen重排,通过中间体**6.8**得到*R*-醇**6.9**和*S*-醇**6.10**的糖苷的混合物,比例为3∶2。分离所得到的糖苷,接着水解,就得到了对映异构体的醇[6],如下反应式所示

6.7 6.8 6.9 (60%) 6.10 (40%)

另一个得到旋光活性α-烷基-α-氨基酸的方法是将糖键合的Schiff碱**6.11**作为初始物[7],它与氰化物加成,得到α-氨基酸[8,9],如下反应式所示

Me_3SiCN, $SnCl_4$, iPrOH, −78 ℃ ; HCl

6.11　　产率87%, ee 84%

令人感兴趣的是,用不同的溶剂能得到不同的选择性,上面所述的反应是在异丙醇中进行的,当在氯仿中进行同样的反应时,得到的构型相反。这是由于在异丙醇中,$^{-}$CN 能发生离解,$^{-}$CN 主要从背后进攻(见 **A**),而在氯仿中,没有发生离解,$^{-}$CN 由 $ZnCl_2$ 上的氯得到转移的电荷,主要从前面进攻(见 **B**),因此得到的产物构型相反[10,11]。

A　　**B**

也能使特戊酰基(tBuCO-或 Piv-)保护的半乳糖氨 **6.12** 与一个醛(R′CHO)反应后,再与异氰酸化合物(R″N ═C)反应,在甲酸、氯化锌存在下,发生 Ugi 反应,得到手性的氨基酸化合物 **6.13**[12],如下反应式所示

R′CHO, R″N═C, HCOOH, $ZnCl_2$, THF

6.12　　**6.13**

用特戊酰基(tBuCO-或 Piv-)保护的 D-阿拉伯糖的氨 **6.14** 为原料,通过 Ugi 反应,得到相反构型的氨基酸化合物 **6.15**[13],如下反应式所示

RCHO, tBuN═C, HCOOH, $ZnCl_2$, THF

6.14　　**6.15**

半乳糖的 Schiff 碱 **6.16** 还能与烯丙基甲基硅醚反应,得到手性的烯 **6.17**,两个异构体的比例能达到 27∶1,**6.17** 能转化为氨基酸[14],如下反应式所示

6.16　　　　　　　　　　6.17

C-羧甲基(CH_2COOH)能够用二异丙基氨锂为碱,用3-*O*-乙酰基-1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-α-D-葡萄呋喃糖为不对称源和羧甲基源,使乙酰基作碳的亲核试剂,引入到丙酮酸乙酯**6.18**中,在羧基乙酯化后,得到二乙酯,*S*-的异构体**6.19**占优势(29% ee)[15],如下反应式所示

6.18　　　　　　　　　　6.19

用不对称的Diels-Alder反应能得到很好的结果,糖的辅助物可以结合在嗜双烯上,也可以结合在双烯上。呋喃糖的丙烯酸酯**6.20**与四氯化钛反应,得到络合物**6.21**,再与环戊二烯加成,得到羧酸酯**6.22**,产率73%,立体选择性>98%,主要得到1R,2R的化合物,例如,通过还原脱酯得到醇**6.23**[16],如下反应式所示

6.20　　　　6.21　　　　6.22　　　　6.23

用另外一个特戊酰基保护的、1,2-脱氧的葡萄糖的衍生物**6.24**,在钛盐[$TiCl_2(O\,iPr)_2$]的作用下,与环戊二烯反应得到类似的加成产物**6.25**[17],如下反应式所示

6.24　　　　　　　　　　6.25

当把糖结合在双烯上，如双烯 **6.26** 时，无需催化剂，就能与环氧化合物的嗜双烯 **6.27** 在苯中、5℃下反应，给出 **6.28**，在其非糖体部分含有五个不对称中心，产率 74%。由这个化合物能制备四环的化合物 **6.29**[18]，如图 6.1 所示。

6.26　**6.27**　**6.28**　**6.29**

图 6.1　用不对称的 Diels-Alder 反应制备四环的化合物

6.2　糖转化为光学活性纯的非糖化合物

从 20 世纪 70 年代起，这个领域迅速发展，现在已经取得显著的成就，相关的方法已经广泛地用于合成天然产物或它们的片段[19～22]。对目标物很类似于单糖的化合物，例如，多羟基的环戊烷或环己烷能够由适当的单糖制备，在有长链或支链的场合要用修饰的糖。另外，当要合成的化合物含有几个不对称中心时，常用由单糖得到的片段作为初始物，例如，由 1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-D-甘露糖醇通过高碘酸氧化得到的 2,3-*O*-异丙叉基-D-甘油醛 **6.30**，或者其他糖的衍生物，它们已经被移除了一些不对称的中心。例如，酮 **6.34** 能够很容易的由不饱和的糖通过肟 **6.33** 得到[23]，它能转化为 α-酮肟 **6.35**，经过选择性的还原，给出一个混合的酮氨，此酮氨的二聚，给出 *S*, *S*-的化合物 **6.36** 是一个天然的产物[24]。化合物 **6.31** 和 **6.32** 也是能由糖得到的，见图 6.2。

6.30　**6.31**　**6.32**

6.33　**6.34**　**6.35**　**6.36**

图 6.2　由糖得到的手性化合物和简单的天然产物

一些构筑复杂的天然化合物的基本单元如 **6.37** 和 **6.38**,能分别由简单的四苯甲酰化的葡萄糖烯和二苯甲酰化的、不饱和的糖的溴代物合成[25],而由 3,4,6-三苯甲酰化的、2-羰基糖的溴代物 **6.39** 与乙二醇反应,得到的是天然产物的另一个片段 **6.40** [26],如图 6.3 所示。

图 6.3　由糖得到的天然产物的片段

为了使方法更有效,理想的是用便宜、易得的糖为原料,合成反应要有效,步骤要简单,不能太冗长,反应有适当的或好的选择性,分离不困难[27]。当然,还有一点就是要能大量操作。虽然这些是需要的标准,但是要和其他方法竞争,就必须不断改进方法,提高效率。

下面所涉及的大部分转化都是相对简单的,阐明了如何由易得的糖的衍生物制备光学活性纯的化合物。重点放在制备其他化合物的初始的反应,接着对转化为特殊目标物的讨论,仅仅是陪衬。对重要的、功能化的环戊烷和环己烷给予了特殊的关注,它们需要特殊的转化制备过程。我们将择要讨论这些化合物。

6.2.1　杂环的化合物

6.2.1.1　氧的杂环

由于自然界中存在大量的、含有氧杂环的、具有生物活性的手性物质,这个领域也对合成这类化合物提出了更多的需要,而通常用糖的衍生物为原料进行这类合成。

海葵毒素，一个具有 65 个不对称的中心，以及 8 个环的化合物，具有 **6.41**～**6.47** 的 7 个结构特征，它的合成是一个非常漂亮的例子，Kishi 的研究组，用了非常简练的方法完成[28]，当然，其中有几个单元都是以糖为原料合成的。

6.41　**6.42**　**6.43**　**6.44**　**6.45**　**6.46**　**6.47**

这里只能给出很有限的例子来阐述特殊化合物的合成。由 2，3-*O*-异丙叉基-D-甘油醛，作为简单的合成子，经还原、对甲苯磺酰化、水解缩醛，得到了单对甲苯磺酰化的甘油 **6.48**，然后由它能制备手性环氧化合物 **6.49**，使 **6.49** 氯化开环再关环，得到手性环氧氯丙烷 **6.50**（如由甘露糖醇制备，产率 14%）与丙二酸二甲酯钠反应，得到内酯 **6.51** 的旋光异构体，由此能合成光学活性纯的、多功能的环戊烷（见图 6.4）[29]。**6.51** 的生成首先是由丙二酸二甲酯的阴离子取代 **6.50** 的氯离子，然后打开环氧的环，得到二酯，接着进行内酯化。

MeOH, Na；MsCl, Et_3N, MePh；MeOH, HCl；$(HOCH_2)_2$, Na；$NaHC(CO_2Me)_2$, MeOH, 回流

6.48　**6.49**　**6.50**　**6.51**

图 6.4　由糖类化合物合成光学活性的内酯化合物

三氯乙酰亚胺酯 **6.52** 的热[3，3]-希格玛移动的重排，给出了 *N*-三氯乙酰胺化合物 **6.53**，由它所得到的内酯 **6.54** 是一个很有用的前体，例如，能制备各种羟基化的 *S*-α-氨基酸[30]。

二甲苯, 回流；HCl (aq); DMSO, Ac_2O

6.52　**6.53**　**6.54**

DAH（3-deoxy-D-arabino-hept-2-ulsonoc acid）和 DRH（3-deoxy-D-ribo-hept-2-ulsonoc acid）是氨基酸生物合成中的重要中间物，它们的乙酯能由 2，3-异丙叉基保护的 D-甘油醛的合成[31, 32]，如图 6.5 所示。首先使其进行 Wittig 反应，接上不饱和的酮，得到一个反、顺式的混合物 **6.55** 和 **6.56**，接着将它们转化为双烯的醚 **6.57**，然后与甲酰基甲酸乙酯进行[4＋2]的加成反应，得到 **6.58**，接着氧化，选择

性地得到反式的酮醇 **6.59**,将其用 $NaBH_4$ 还原,得到反式的二醇 **6.60**。然后乙酰化、氧化断链、再脱乙酰基,就得到了 DAH 的乙醇酯 **6.63**;而用 $LiAl(O\,tBu)_3H$ 还原 **6.59**,主要得到顺式醇 **6.64**,经过简单的转化,得到 DRH 的乙醇酯 **6.66**。

CHO H O O
Ph_3P ═ CHCOMe, THF, 90℃
O H O O **6.55** + H O O O **6.56**
TBSOTf, Et_3N, Et_2O
TBSO H O O **6.57**

H CO_2Et O
R,R-salenCo(II), CH_2Cl_2
TBSO CO_2Et H O H O O **6.58**
OsO_4, NMO
O CO_2Et HO H O H O O **6.59**
$NaBH_4$, EtOH
HO CO_2Et HO H O H O O **6.60**

Ac_2O Py
AcO CO_2Et AcO H O H O O **6.61**
H_5IO_6, EtOAc; $NaBH_4$, EtOH
AcO CO_2Et AcO O OH **6.62**
K_2CO_3, EtOH
HO CO_2Et HO O OH DAH 酯 **6.63**

6.59 $LiAl(OtBu)_3H$, THF
HO CO_2Et HO O H H O O **6.64**
CSA, DMOP CH_2Cl_2
O CO_2Et O O H H O O **6.65**
H_5IO_6, EtOAc; $NaBH_4$, EtOH
O CO_2Et O O OH
H_3O^+
HO CO_2Et HO O OH DRH 酯 **6.66**

图 6.5　由 D-甘油醛合成 DAH 和 DRH 的乙酯

在一个四氢吡喃环中有两个碳被取代基修饰,这是一类重要的化合物。例如,抗生素的酸 **6.71**,它是一个抗革兰氏阴性菌的、皮肤病的治疗药物。**6.71** 已经由碘代物 **6.67** 制备,而后者能由商业的产品 L-来苏糖得到。**6.67** 与烯丙基的砜 **6.68** 进行游离基的缩合,通过砜的游离基取代,得到支链的 **6.69**,选择性很好,将 **6.69**的1-位苄基脱除,制备成糖的碳苷 **6.70**,再用 Wittig 反应接上长链,并脱保护,就得到天然产物 **6.71**[33],如图 6.6 所示。

图 6.6　两个碳被取代的四氢吡喃的合成

另外一个糖为原料制备的化合物的例子是 **6.72**，它是天然产物(＋)-隐性孢子素 cryptosporin 的对映异构体，是由磺基内酯与一个 1-硝基-L-岩藻糖烯的衍生物缩合而得[34]，而螺环缩酮的抗生素 A talaromycin **6.73**，是由 2,3∶4,5-二-*O*-异丙叉基-D-果糖的 C-1 延长而得[35]。松树的昆虫信息素 *exo*-brevicomin **6.74**，是一个 1,3,4,5,8,9-六脱氧的壬酮糖的半缩醛的内醚，它能由易得的 5,6-二脱氧-己-6-烯糖，通过 Wittig 反应制备[36]。

一个含有手性碳原子的七元环的内酯，也能由 1,2∶5,6-二-*O*-异丙叉基-α-D-葡萄呋喃糖 **6.75** 通过简单的化学转换而得到[37]。首先使其与 NaH 反应，使 3-位羟基成为烷氧基阴离子，然后与溴代乙酸乙酯缩合，得到 3-位乙酸乙酯的衍生物 **6.76**，脱除 5-,6-位的异丙叉基，并用高碘酸钠氧化，就得到了呋喃糖的醛 **6.77**，将其用 $NaBH_4$ 还原，然后皂化，得到醇酸 **6.78**，再在酸性条件下进行分子内酯化，就得到含手性碳原子的七元环的内酯 **6.79**，见图 6.7。这个内酯能进行开环聚合，得到手性的聚酯，以用于医药的载体。

图 6.7 由葡萄糖合成手性的七元环的内酯

一个重要的海洋天然产物六元环的酮 *S*, *S*-bissetone 能由糖的烯酮酯合成，首先使其与丙酮的烯醇锂进行加成反应，由于糖上的 CH_2OBz 基团的控制作用，所需要构型的加成产物 **6.80** 是主要的产物，在苯甲酰基发生迁移后，正好得到两个 *S* 构型的产物 **6.81**，脱除保护后，就得到了两个碳都是 *S* 构型的天然产物 bissetone[38]，见图 6.8。

图 6.8 由简单的糖合成天然产物 bissetone

6.2.1.2 氮的杂环

饱和的、羟基化的、六元氮杂环有重要的生物活性，是不对称合成的重要目标[39,40]。特别是一些多羟基的哌啶，它们是极好的、专一的糖苷酶的抑制剂，而糖苷酶控制着许多重要的生理过程。脱氧的吉瑞素（1,5-亚氨基-D葡萄糖醇）是葡萄糖苷酶的抑制剂，它的异构体 **6.83**，能抑制甘露糖苷酶，与此相似，它的一些异

构体能对不同的酶施加作用。因此，这些化合物在抗癌和抗病毒的化学治疗中有重要的应用，这主要是它们阻断了一些相关寡糖的合成[41]。用糖作为初始物，很适宜在它们的合成中应用，**6.83** 的合成，由 1，2∶5，6-二-*O*-异丙叉基-α-D-葡萄呋喃糖出发，能得到 35%的产率，其中关键的一步是 **6.82** 中的三氟甲磺酸酯被氨基进行分子内取代，而这个氨基是由 6-位的叠氮基通过三苯甲基磷还原，接着再用碳酸钾水解得到的[42]，反应式如下。

Ph_3P, CH_2Cl_2, 回流; KOH, H_2O; ClCOOBn → ; H_3O^+; $NaBH_4$; H_2, Pd/C →

6.82　　　　**6.83**

用特戊酰基保护的半乳糖的 Schiff 碱 **6.16** 为嗜双烯，与一个双烯发生 Diels-Alder 反应，得到手性的胺 **6.84**，其两个异构体的比例值达 91∶9[43]。

$ZnCl_2$, CH_2Cl_2 →

6.16　　　　**6.84**

用特戊酰基保护的半乳糖的 Schiff 碱 **6.16** 与双烯（实际为 α-、β-不饱和烯酮）**6.85** 不发生环化的加成反应，而是进行 Mannich-Michael 加成反应，得到 **6.86**，两个异构体的比例能达到 98∶2[44]，如图 6.9 所示。

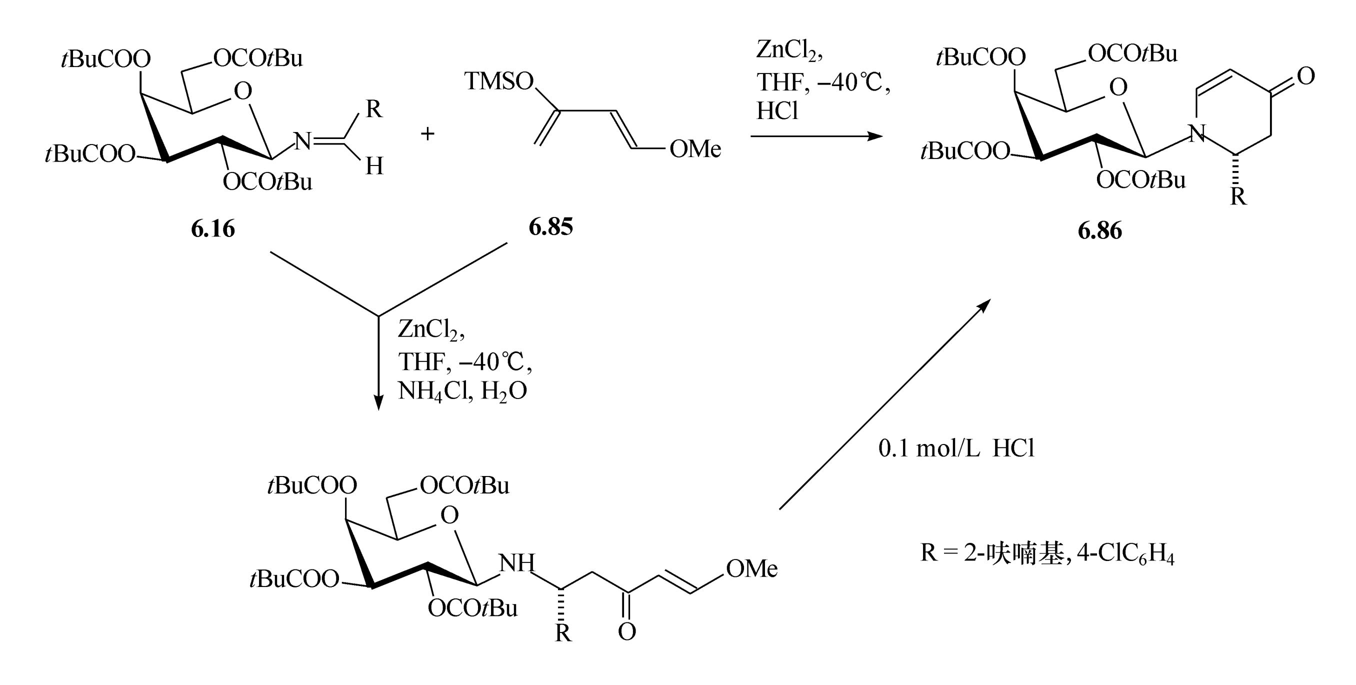


图 6.9　由半乳糖 Schiff 碱合成手性的、不饱和的氮杂环

用 Schiff 碱 **6.16** 与烯酮缩醛也能发生 Mannich 型反应,得到手性的氨基酸 **6.87** 和 **6.88**[45]。

生物碱(+)-castanospermine **6.90**,也能抑制糖苷酶,还有抗癌、抗病毒和抗 AIDS 的活性,当然就引起人们的兴趣,由 1,2-*O*-异丙叉基-α-D-葡萄呋喃糖-6,3-内酯 **6.89**,能有效地将其合成[46](见图 6.10)。

图 6.10 由葡萄糖醛酸内酯合成生物碱

与此相似,相关的生物碱 swainsonin **6.91**,也显示出糖苷酶抑制的活性,而 5-硫代葡萄糖(5-thioglucose)**6.92** 显示其他生物活性,它们已经由糖的前体制备出[47,48]。

β-内酰胺抗生素也是令人感兴趣的氮杂环化合物，能由三氯乙酰基异氰酸酯与糖烯加成得到，例如，化合物 **6.93** 能由阿罗糖烯出发，以 72%的产率得到，然后由 **6.93** 得到 **6.94**，再在 C-3，C-4 的二醇处高碘酸氧化，硼氢化钠还原，就得到 **6.95**，它具有适合的不对称中心，可用作合成天然产物的中间体[49]。

6.2.1.3　硫杂环

虽然 5-硫代-D-葡萄糖 **6.92** 能有使雄鼠不育的性能，但对它的注意却没有氮的类似物多，**6.92** 能由环硫的呋喃糖化合物 **6.96** 与乙酸钾在乙酸/乙酸酐反应，接着再脱保护得到[50]。

维生素 B 的组分(＋)-生物素 **6.98** 能由 D-甘露糖制备，其中关键的一步是用硫化钠在非质子溶剂六甲基磷酸三酰胺(HMPIT)中与二甲磺酸酯 **6.97** 反应[51](见图 6.11)。

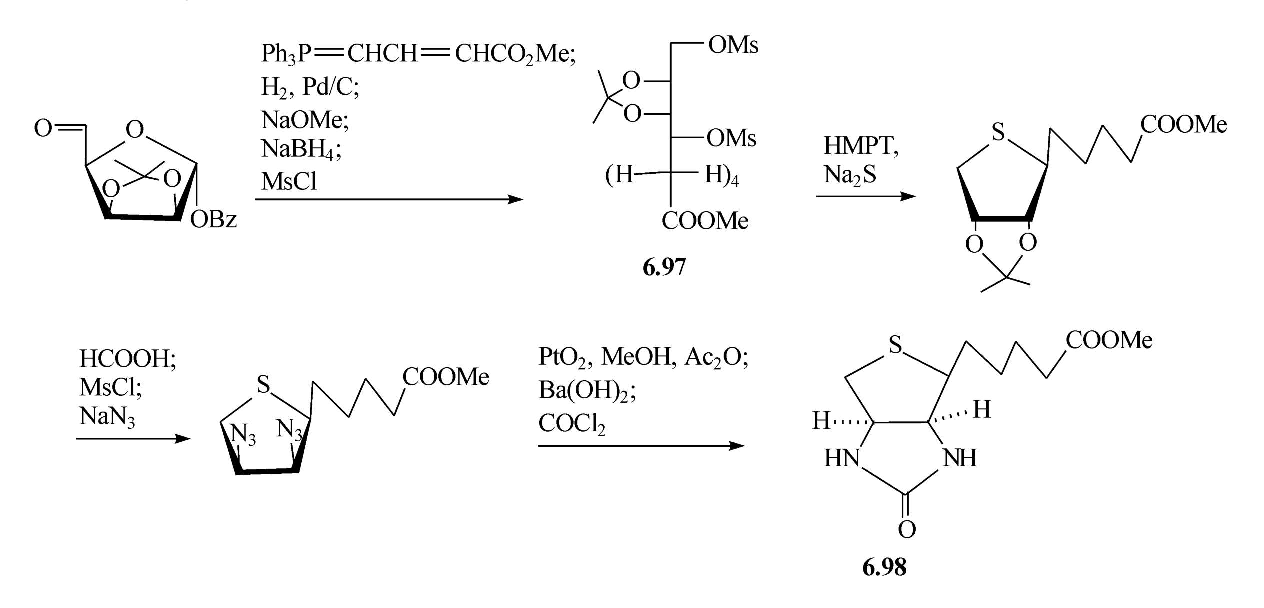


图 6.11　由糖合成维生素 B 的组分(＋)-生物素

6.2.2 碳环的化合物

虽然碳环的化合物能由很多的有机物制备,但是,糖可能是特别适宜的,特别是对氧键合取代基多的化合物,有几个有效的合成路线,能用于由糖制备最重要的环状化合物,如环戊烷和环己烷[52],当然,其他类型的环也能制备。

6.2.2.1 环丙烷、环丁烷和环庚烷的衍生物

一般用二碘甲烷和锌¯铜偶作为试剂,由糖的烯制备环戊烷的化合物,卡宾加成的立体化学对烯丙基的反应影响很大[53](见图 6.12)。另外,环烷的化合物也能由环氧化合物制备,例如,D-阿罗糖的衍生物 **6.99** 在与磷酸酯一起加热时,转化为环丙烷 **6.100**,由此能制备出同碳的二甲基类似物,二羧酸 **6.101** 及它的对映异构体[54]。

Ph O O O O OMe **6.99** + O ‖ (EtO)$_2$P Me COOEt → Ph O O O Me CO_2Et OMe **6.100** → COOH Me COOH **6.101**

图 6.12　由糖合成手性环丙烷的化合物

当碳的阴离子处在离去基团的 β-位时,例如,二硫缩醛 **6.102** 的 C-1,假如不发生消除和取代反应,能高产率的得到环丙烷的化合物 **6.103**[55]。环丁烷并不是分子内亲核取代的通常产物,如 3,5-二-*O*-甲基-4-对甲苯磺酸酯在用正丁基锂处理时,仅得到 18%的四元环的产物[55]。

S S H H OTs O O **6.102** BuLi, THF −50℃ → S S H O O **6.103**　　S S H H OMe OTs OMe BuLi, THF −50℃ → S S OMe H OMe 18%

但是,光化学的[2+2]环化加成能得到更满意的结果,例如,使炔与一个糖烯的烯酮加成,能得到 50%产率的 **6.104**。将其 C-4 脱乙酰氧基、甲基锂与羰基加成、然后再用甲酸催化重排,得到 2-氧双环[3.2.1]辛烷化合物 **6.105**,类似于一个倍半萜烯的 B 和 C 环[56]。用类似的方法,一个昆虫的信息素 **6.106** 能由 **6.107** 的烯加成得到[57]。

6.104　6.105　6.106　6.107

全苄基化的半乳糖丙烯基苷 **6.108** 能与三氯乙酰氯进行加成反应，经还原后，得到手性的环丁烷的醇 **6.109**[58]，如图 6.13 所示。

6.108　6.109

图 6.13　由糖合成手性环丁烷的化合物

糖的衍生物还能转化为功能化的环庚烷，虽然这不太普遍。例如，用 Pd 催化剂处理由甘露糖得来的双烯 **6.110**，通过烯醇的 π 络合物的中间物 **6.111**，得到 **6.112**[59]。在空间位阻效应抑制生成环戊烷的场合，却能导致生成环庚烷的产物，其反应机制是通过游离基的环化过程。

6.110　6.111　6.112

6.2.2.2　环戊烷的衍生物

虽然主要是从 1980 年才发展起来的，但现在已经有几种方法能将糖转化为环戊烷的衍生物，直接的分子内的取代反应能够用于 2-脱氧-D-核糖的二硫缩醛 **6.113**，由这个化合物与正丁基锂反应，得到一个硫稳定住的碳的阴离子，然后取代对甲苯磺酸酯基，就得到了环戊烷的衍生物 **6.114**[55]。

6.113　　BuLi, THF, −30℃　　6.114

在一个很复杂的前列腺素化合物 **6.116** 的合成中，一个类似的、但用氰基活化的、碳的阴离子环化，用于由 D-葡萄糖得来的化合物 **6.115**[60]。

R = CHMe(OEt)
6.115　　6.116

1,4-二羰基的化合物能由糖得到，例如，由醛糖的 C-4 氧化制备。由这种二羰基的化合物，通过 C-5 碳的阴离子对 C-1 的攻击，就能转化为环戊烷的衍生物。但是，这样一个过程在动力学上是不利的，虽然在一些情况下，用这个方法制备出了环戊烷的化合物，但产率并不高。有一个方法能够克服这个困难，即用基于 D-核糖的烯醇内酯 **6.117**，用络合氢阴离子与之反应，接着用氯化铵的水溶液淬灭反应，得到 **6.118**，然后用甲磺酰氯诱导的 β-消除反应，转化为烯酮 **6.119**[61]。能抑制甘露糖苷酶活性的天然产物 mannostatin **6.120**，也能用 **6.117** 的环己基的类似物来制备[62]。

6.117　　$Li(tBuO)_3AlH$　　6.118　　MsCl, Py　　6.119　　6.120

分子内的游离基关环的方法，特别适宜于制备环戊烷的衍生物，由于适当的游离基能由不饱和的糖的衍生物得到，因此，这个方法成为制备功能化的环戊烷的一个很好的方法。例如，由 2,3,4,6-四-*O*-苄基-D-葡萄糖通过 Wittig 反应得到的醇 **6.121**，当它转化为一个适当的硫酯，用三丁基锡化氢和游离基引发剂处理时，得到游离基 **6.122**，这个游离基通过分子内的反应被捕获，得到 **6.123**，并产生少量的异构体[63]。

6.121　6.122　6.123

用锌在乙醇的水溶液中与6-脱氧-6-卤代的己糖吡喃苷反应，环被打开，例如，6-脱氧-6-碘代-α-D-葡萄吡喃糖甲基苷就产生**6.124**，产率很高，如果与*N*-甲基羟氨反应，就转化为**6.125**，它立即经历一个1,3-二偶极的环化加成，得到**6.126**，由此能够制备前列腺素的前体**6.127**[64]。另外，对**6.124**能通过Wittig反应使链延长，得到**6.128**，经过光催化的分子内环化反应，得到**6.129**，由此能够得到另一个前列腺素的前体**6.130**[65]，见图6.14。

6.124　6.125　6.126　6.127

6.128　6.129　6.130

图 6.14　由糖合成复杂的含环戊烷的稠环化合物

6.2.2.3　环己烷的衍生物

虽然4-酮醛不容易进行缩醛的环化产生环戊酮，但是5-酮醛却能很好的转化为环己酮[66]，由化合物**6.131**(R=H)中，酸催化移除异丙叉基，用碱处理所得到的5-酮醛产物**6.132**(R=H)，就产生了**6.133**的立体异构体混合物，再还原，得到叉向异构体的肌醇**6.134**[67]。相应的6-磷酸酯**6.132**(R=PO_3H_2)的类似的制备，能够模拟自然界由D-葡萄糖合成肌醇的路线[68](见图6.15)。

图 6.15 由糖合成肌醇化合物

最近发展起来的一条路线，涉及用二氯甲烷的碳阴离子与 D-葡萄糖酸内酯 **6.135** 加成，接着被氧化为相应的二酮 **6.136**，碱催化的分子内环化给出三级醇 **6.137**，由此能够制备天然的含环己烷的氨基糖 valioamine **6.138**[69]（见图 6.16）。

图 6.16 由糖合成天然的含环己烷的氨基糖

用非酮基稳定的碳阴离子，能使含有醛基的化合物实现关环。第一个由糖制备肌醇的是 H.O.L. Fischer。1948 年，他由 6-脱氧-6-硝基己糖 **6.139**，通过碱处理，得到了脱氧硝基肌醇 **6.140**[70]（见图 6.17）。

图 6.17 由糖合成脱氧硝基肌醇

更相近的化合物，如 **6.141**[71]以及 **6.142**[72]，也已经用这个方法制备，它们是氨基糖苷抗生素类的化合物。

6.141 **6.142**

一般来说，这个方法能够被简化，即用五糖 1,5-二醛和硝基甲烷在碱性条件

下反应,先得到 6-硝基己糖如 **6.139**,再关环得到产物[73]。

下面描述了一个有效的环化反应,它用磷稳定的碳阴离子,得到酸的衍生物 **6.143**[74]。

(MeO)$_2$POCH$_2$CO$_2$*t*Bu, NaH; H$_2$, Pd/C　　NaH, THF

6.143

一个非成方便、简单、有效地制备环己酮的衍生物的方法,是用己-5-烯吡喃糖或用己-5-烯吡喃糖苷的化合物如 **6.144**,与 Hg^{2+} 盐在惰性的含有水的有机溶剂中反应,发生区域专一化的羟基汞化,给出加合物如 **6.145**,它是一个半缩醛,能自动开环,得到 5-酮-己糖的汞化物,如 **6.146**,在它们形成的条件下,这些化合物又经历分子内的缩醛反应,得到了高产率的产物如 **6.147**[75,76]。起初,在进行这个反应时,是在丙酮的水溶液中回流,用等当量的乙酸汞或氯化汞,后来发现,催化量(5%)的三氟乙酸汞在这个溶剂中、室温下就有同样的反应效果[77],用其他的 Hg^{2+} 盐也可以在催化剂的量,但是反应进行的要慢,见图 6.18。

Hg(OAc)$_2$, Me$_2$CO, H$_2$O

6.144　**6.145**　**6.146**　**6.147**

图 6.18　环己酮化合物的合成

这个反应的值得注意的一个特点是在关环时产生的不对称中心的高的立体选择性,分离到的产物的羟基和 C-3 的取代基成反式,虽然这可能是由于汞的离子和 O-3 在中间物 **6.146** 中的络合作用。但更为可能的是,在中间物/过渡态 **6.148** 中,C-3 的构型若翻转过来会使其不稳定。

应用这个反应,在相应的氨基糖苷的抗生素的工作中,已经得到了很多环状的糖醇和环状的氨基糖醇,另外,已经合成了碳的 α-D-葡萄吡喃糖 **6.149**[78],也合成了一些非糖化学的目标物,如 **6.150** 和 **6.151**,分别是与罗德霉素[79]的 AB 环系统和一个生物碱[80]有关的化合物。

6.148　**6.149**　**6.150**　**6.151**

特别重要的是，这个方法能用于合成光学活性纯的肌醇的衍生物，所用的方法，或者是由酮的产物如 **6.147** 通过 β-消除得到的烯的羟基化[81]，或者是使 C-6 带有氧键合的取代物的烯如 **6.152** 环化。此时，由 6-醛基制备的 **6.152**，能够立体专一性的转化为肌醇的衍生物 **6.153**[82]，这样的方法能合成特殊的肌醇磷酸酯，特别是肌醇 2,4-二磷酸酯[83]。

$(CF_3CO_2)_2Hg$, Me_2CO, H_2O → $NaBH(OAc)_3$ →

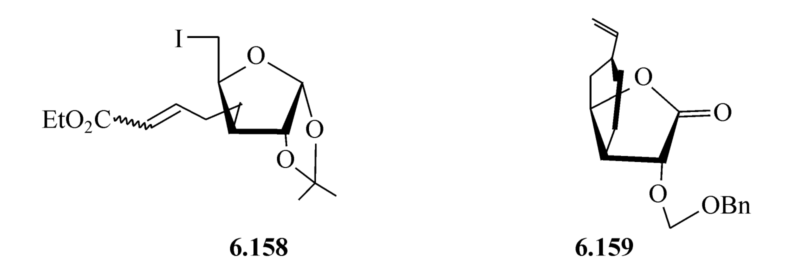
6.152 **6.153**

游离基的环化在制备环己烷衍生物上可能是很有效的，例如，用三丁基锡化氢和游离基引发剂与相应的碘代物反应，给出 **6.154**，由此能得到 **6.155**[84]。但是，当六元环的生成受阻于空间位阻时，就能产生另外的产物。例如，由庚醇 **6.156** 的游离基，通过不常见的分子内关环，得到了环庚烷的衍生物 **6.157**，产率 81%，见图 6.19。

6.154 **6.155** **6.156** **6.157**

图 6.19 手性环庚烷衍生物的制备

当此方法应用于支链的酯 **6.158** 时，游离基的环化给出双环的内酯 **6.159**，它是合成一个抗白血病物质的重要的中间体[85]。



环化加成的过程，特别是 Diels-Alder 反应，能够通过加热进行，或在 Lewis 酸催化下进行，这对于由糖制备功能化的环己烷的衍生物非常有意义。例如，有高反应性的、由二溴甲基苯得来的双烯 **6.160**，与由葡萄糖得来的嗜双烯 **6.161** 加成，得到三环的化合物 **6.162**，它与重要的天然产物 **6.72** 相关[86]。

6.160　　6.161　　6.162

在一个相反的方式中，糖的双烯 **6.163** 与苯醌经历[4＋2]-环化加成，得到加合物 **6.164**，产率几乎是定量的[87]。

MeCN，回流

6.163　　6.164

还有一些有效的方法，例如，壬糖醇的三烯 **6.165**，在甲苯中加热到 160 ℃时，通过分子内的重排，给出 81％产率的 **6.166**[88]，由于用这些方法能够快速、有效的修饰结构，它们已经被广泛应用于制备复杂的非糖的产物[89]。

MePh，160℃

6.165　　6.166

6.2.3　直链的化合物

研究已经表明，很多手性的直链化合物，在一些生理过程中起着很重要的作用，由白细胞三烯得到的花生四烯酸是个突出的例子[90]，有几种花生四烯酸和很多其他的直链化合物已经由糖合成。

为了合成白细胞三烯 **6.169**，两次应用了 D-甘露糖醇，以产生手性醛 **6.167** 和 **6.168**，然后用类似于 Wittig 反应的过程，通过一个四碳的共轭桥使它们连接起来[91]，见图 6.20。

图 6.20　由 D-甘露糖醇合成白细胞三烯

由 D-核糖的 C-1 和 C-5 的链的延长，合成了 18 碳的、含有双烯的酸 **6.170**，它与水稻锈病有关[92]。

6.170

使 2-氨基-2-脱氧-D-葡萄糖的 C-3 的构型翻转，再使 C-4—C-5 键用高碘酸裂解，就得到了 3-氨基-3-脱氧-L-赤癣糖，可用于制备 **6.171**，它是一个生理上重要的糖鞘脂的组分[93]。

6.171

鞘氨醇 6.171 也能由木糖或半乳糖制备[94]，图 6.21 简单描述了合成的路线。用 3,5-*O*-异丙叉基-D-木糖 **6.172** 或4,6-*O*-异丙叉基-D-半乳糖 **6.173** 作为初始原料，通过 $NaIO_4$ 在甲醇中氧化，能高产率的得到 2,4-*O*-异丙叉基-D-苏糖(**6.174**)及其甲酸酯 **6.175**，两者之间的比例约为 1∶1，使 **6.174** 与 $Ph_3P═CH(CH_2)_{12}CH_3$ 进行 Wittig 烯化反应，得到四糖的长链衍生物，是(2*R*,3*R*,4*E*)与(2*R*,3*R*,4*Z*)的混合物，它们能够被色谱分离，得到纯的结晶的化合物。接着使

两个化合物的游离羟基甲磺酰化，分别得到 **6.176** 和 **6.177**，然后用叠氮基取代甲磺酰基，发生 S_N2 反应，得到叠氮基取代的、2 *S*，3 *R* 构型的四糖 **6.178** 及 **6.179**，水解掉异丙叉基，然后用 $NaBH_4$ 在异丙醇中还原，即得到天然的 18 碳的鞘氨醇 *E*(反式)**6.180** 和 *Z*(顺式)**6.171**。

6.172 或 6.173 → $NaIO_4$, MeOH → 6.174 (50%) + 6.175 (50%) → $Ph_3P=CHC_{13}H_{27}$; MsCl, Py → 6.176 (2*R*, 3*R*, 4*E*) + 6.177 (2*R*, 3*R*, 4*Z*) → NaN_3, DMF → 6.178 (2*S*, 3*R*, 4*E*) + 6.179 (2*S*, 3*R*, 4*Z*) → H_3O^+, $NaBH_4$, *i*PrOH → 6.180 (2*S*, 3*R*, 4*E*); 6.171 (2*S*, 3*R*, 4*Z*)

图 6.21　鞘氨醇的制备

用特戊酰基保护的半乳糖的 oxozoline 的衍生物 **6.181**，使其发生 Michael 1，4-加成反应，能高选择性地(99∶1)得到 β-支化的酮 **6.182**[95]，如下反应式所示

6.181 6.182

用分子内络合的方法,使连在阿罗糖 3-位的一个酯基上羰基的邻位碳与碘代甲烷发生加成反应,能得到手性的酮,两种构型的比例达到 91∶9[96],其由二异丙基氨锂(LDA)形成的可能中间物的结构 **6.183** 如下所示

6.183

用糖的化合物能作为选择性地合成某种对映异构体的催化剂。例如,由糖取代的吡啶 2,6—二酸的二酰胺化合物 **6.184**,能催化苯甲醛与二乙基锌的反应,主要得到一种异构体[45],如下反应式所示

6.184

糖同时能用来制备不常见的氨基酸。例如,化合物 **6.186** 是一个具有免疫抑制作用的肽的组分,已经由葡萄糖的衍生物 **6.185** 得到[97],同样,由葡萄糖还能制备高血压酶的抑制剂的氨基酸组分 **6.188**,所用的中间物为 5-叠氮-3-脱氧的衍生物**6.187**[98](见图 6.22),在这两种情况下,C-1 都通过高碘酸盐氧化被移除,以得到产物。

6.185　6.186　6.187　6.188

图 6.22　不常见的氨基酸的制备

6.2.4　大环的化合物

自然界存在着大量的、不同种类的不对称的大环化合物,它们中的大部分都是在探索抗生素的过程中发现的。很多大环化合物是糖基化的,大环与糖通过糖苷键相连。糖在大环化合物合成中有非常重要的应用,因为糖能够作为前体来制备复杂的大环部分,或用于制备这些环的高取代的直链的组分。因此,就这一点而言,由糖制备非环状的糖的衍生物是重要的。由于这个题目的复杂性,仅考虑了几个例子,其他许多精彩的合成由于篇幅所限,只有忍痛割爱了。

阿维菌素是一组化合物,是由 Merck、Sharp 和 Dohme 公司由一个链霉菌的肉汤中分离出来的,它们是有效的杀虫剂,已经扩用到畜牧业。阿维菌素属于大环化合物类,它们的大环具有复杂的环状的结构,它们同样含有一个双糖,由 2,6-二脱氧的己糖通过糖苷键相连,如阿维菌素 avermectin A_{1a}(**6.189**)。

6.189

整个阿维菌素的合成已经由 Danishefsky 的研究组完成,他们由不同的糖的前体出发,分别合成了双糖、螺环的缩酮以及氧的杂环[99]。下面仅能给出非糖体合成的最精彩的部分,其中 **6.190** 和 **6.191** 是由一个六碳的桥相连的,最后进行双糖的偶联,以完成这一精巧的合成,这是这一领域非常杰出的研究(见图 6.23)。

6.190

6.191

图 6.23　阿维菌素片段的合成(R=保护基)

6.192

另一个抗生素 W(**6.192**)的合成,由 Tatsuta 研究组完成。

该化合物含有很复杂的直链的部分 **6.194**,是形成大环内酯的主要结构[100]。这个链是由双支链的 1,6-缩水-D-阿罗吡喃糖的衍生物 **6.193** 得来的,如图 6.24 所示。通过醛基与一个适当的硝基甲烷的羟醛缩合,链由酯的末端延展,还原硝基后再使内酯环环合而完成。

6.193

6.194

图 6.24　抗生素 W 片段的合成(R=保护基)

下面再简述抗生素 spectinomycin 的合成,是由 Lichtenthaler 研究组报道

的[25]。以葡萄糖作为初始原料，经过六步反应，先得到 6-脱氧的苯甲酰化的烯糖 **6.195**，再通过三步反应，得到 α-的 1-氯代物 **6.196**，在三氟甲磺酸银(AgOTf)的存在下，与羰氧苄基保护的四醇 **6.197** 进行偶联，得到 β-连接的糖苷键，在糖苷键形成的同时，邻位的另一个羟基与羰基发生加成环化，且苯甲酰基发生迁移，得到保护的 spectinomycin **6.198**，脱除保护基后就得到了目标的抗生素，见图 6.25。

图 6.25　Spectinomycin 的合成

图 6.26　天然产物 phoracantholide I 的合成

一个重要的大环天然产物 phoracantholide I，也能由葡萄糖方便地合成[25]，首先通过乙酰化、溴代、锌还原得到三乙酰化的葡萄糖烯 **6.199**，与乙醇偶联，再脱除乙酰基，得到 2，3-不饱和的糖 **6.200**，与对甲苯磺酰氯反应，C-4 的构型同时发生转换，得到半乳糖构型的 6-磺酸酯 **6.201**，用 $LiAlH_4$ 还原，同时还原 4-和 6-位，得到 6-脱氧 2，3-不饱和的糖苷 **6.202**，将其双键用镍催化还原，再使糖苷水解，就得到 1-位为游离羟基即为醛基的化合物 **6.203**，与二硫化合物缩合、乙酰化、再脱硫，就得到了醛 **6.204**，与 Wittig 试剂反应，得到加成的产物 **6.205**，再在碱的存在下发生内酯化得到 **6.206**，用钯催化氢化 **6.206**，就得到了天然产物 phoracantholide I，如图 6.26 所示。

ACRL 毒素 I

A　　**B**　　**C**

6.207　　**6.208**

图 6.27　ACRL 毒素 I 的合成

再举一个重要的天然产物 ACRL 毒素 I 的合成,这个毒素既含有不饱和的六元环内酯,又含有具有多个不对称碳的长链,但是由逆合成分析可以看出,这个含 16 个碳原子的毒素由三部分组成,即由 **A**、**B**、**C** 组成,**A** 和 **B** 部分能分别由阿罗糖的衍生物得到。Lichtenthaler 研究组完成了这个合成[101],如图 6.27 所示。

所用的阿罗糖的衍生物能由 1,2∶5,6-异丙叉基葡萄糖经过简单的化学转换得到。先氧化,再进行 Wittig 反应,得到 3-位烯键的化合物 **6.209**,催化氢化还原,选择性地得到阿罗糖构型的支链糖 **6.210**,选择性地脱除 5,6-异丙叉基,得到前面所述的阿罗糖的原料 **6.208**;选择性地脱除 5,6-异丙叉基、6-位选择性地对甲苯磺酰化得到 **6.211**,6-位脱氧后得到 **6.212**,再氧化 5-位羟基,就得到所需要的阿罗糖原料的酮 **3.207**[102],如图 6.28 所示。

PDC; $Ph_3P{=}CH_2$, BuLi → **6.209**　Pd/C, H_2 → **6.210**　H^+ → **6.208**　TsCl, Py → **6.211** → **6.212**　PCC → **6.207**

图 6.28　ACRL 毒素 I 合成中所用阿罗糖关键中间体的合成

参 考 文 献

1　Kunz H, Ruck K. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1993, 32:336

2　Brown H C, Park W S, Cho B T. J. Org. Chem., 1986, 51:1934

3　Landor S R, Sonola O O, Tatchell A R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1974, 1902

4　Duhamel P, Eddine J J, Valnot J. Tetrahedron Lett., 1987, 28:3801

5　Umemura K, Matsuyama H, Kobayashi M. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1989, 62:3026

6　Lubineau A, Auge J, Bellanger N. Tetrahedron Lett., 1990, 31:4147

7　Hoppe I, Schollkopf U, Tolle R. Synthesis, 1983, 789

8　Thiem J, Schottmer B. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1987, 26:557

9　Cintas P. Tetrahedron, 1991, 47:6079

10　Kunz H, Sager W, Pfrengle W, Schanzenbach D. Tetrahedron Lett., 1988, 29:4397

11　Kunz H, Sager W. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1987, 26:557

12 Kunz H, Pfrengle W. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110:651
13 Kunz H, Pfrengle W, Ruck K, Sager W. Synthesis, 1991, 1039
14 Laschat S, Kunz H. Synlett, 1990, 51
15 Brandange S, Josephson S, Morch L. Acta Chem. Scand., 1981, 35B:273
16 Kunz H, Muller B, Schanzenbach D. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1987, 26:267
17 Sahle W, Kunz H. Synlett, 1992, 260
18 Gupta R C, Harland P A, Stoodley R J. Tetrahedron, 1984, 40:4657
19 Hanessian S. Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach. New York: Pergamon Press, 1983.81
20 Tolle R. Prog. Chem. Org. Nat. Prod., 1980, 39:1
21 Inch T D. Tetrahedron, 1984, 40:3161
22 Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, (Sainsbury M. ed.), Vol. 1E,F,G 2nd Supplement. Amsterdam: Elsevier, 1993,315
23 Brehm M, Dauben W G, Lichtenthaler F W. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1987, 26:1271
24 Kaim W. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1982, 21:141
25 Lichtenthaler F W. Am. Chem. Soc. Symp. Ser. 2003, 841:47
26 Lichtenthaler F W, Cuny E, Weprek S. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.; 1983, 22:891
27 Schefold R. Modern Synthesis Methods, Vol. 6. Weinheim: VCH, 1993.273
28 Armstrong R W, Beau J M, Cheon S H. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111:7525, 7530
29 Pirrung M C, Dunlap S E, Trinks U P. Helv. Chim. Acta, 1989, 72:1301
30 Cambell M M, Floyd A J, Lewis T. Tetrahedron Lett., 1989, 30:1993
31 Hu Y-J, Huang X-D, Yao Z-J, Wu Y-L. J. Org. Chem., 1998, 63:2456
32 Li L-S, Wu Y-K, Hu Y-J, Wu Y-L. Tetrahedron Asym., 1998, 9:2271
33 Keck G E, Tafesh A M. J. Org. Chem., 1989, 54:5845
34 Brade W, Vasella A. Helv. Chim. Acta, 1989, 72:1649
35 Cubero I I, Lopez-Espinosa M T P. Carbohydr. Res., 1990, 205:293
36 Ferrier R J, Prasit P. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1983, 1645
37 Defossemont G M, Mincher D J. Carbohydr. Res., 2003, 338:563
38 Brehm M, Dauben W G, Kohler P, Lichtenthaler F W. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1987, 26:1271
39 Vasella A. R. Soc. Chem. Spec. Publ., 1988, 65
40 Fellows L E. Chem. Br., 1987, 23:842
41 Fleet G W J. Chem. Br., 1989, 25:287
42 Fleet G W J, Ramsden N G, Witty D R. Tetrahedron, 1989, 45:327
43 Pfrengle W, Kunz H. J. Org. Chem., 1989, 54:4261
44 Kunz H, Pfrengle W. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1989, 28:1067
45 Kunz H. Pure & Appl. Chem., 1995, 67:1627
46 Anzeveno P B, Angell P T, Whalon M R. Tetrahedron Lett., 1990, 31:4321
47 Miller S A, Chamberlin A R. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111:2580
48 Miller S A, Chamberlin A R. J. Am. Chem. Soc., 1990, 112:8100
49 Kaluza Z, Chmielewski M. Tetrahedron, 1989, 45:7195
50 Whistler R L, Lake W C. Methods Carbohydr. Chem., 1972, 6:286
51 Ohrui H, Emoto S. Tetrahedron Lett., 1975, 16:2765

52 Ferrier R J, Middleton S. Chem. Rev., 1993, 93:2779
53 Fraser-Reid B. Acc. Chem. Res., 1975, 8:192
54 Fitzsimmons B J, Fraser-Reid B. Tetrahedron, 1984, 40:1279
55 Krohn K, Boerner G. J. Org. Chem., 1991, 56:6038
56 Fetizon M, Khac D D, Tho N D. Tetrahedron Lett., 1986, 27:1777
57 Hicks D R, Primeau J L, Fraser-Reid B. Carbohydr. Res., 1982, 108:41
58 Ganz I, Kunz H. Synthesis, 1994, 1353
59 Trost B M, Runge T A. J. Am. Chem. Soc., 1981, 103:7559
60 Stork G, Takahashi T, Kawamoto I. J. Am. Chem. Soc., 1978, 100:8272
61 Belanger P, Prasit P. Tetrahedron Lett., 1988, 29:5521
62 Knapp S, Dhar T G M. J. Org. Chem., 1991, 56:4096
63 RajanBabu T V. Acc. Chem. Res., 1991, 24:139
64 Ferrier R J, Prasit P, Gainsford G J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1983, 1629
65 Ferrier R J, Prasit P, Gainsford, G J, Page Y L. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1983, 1635
66 Baldwin J E, Lusch M J. Tetrahedron, 1982, 38:2939
67 Kiely D E, Fletcher H G. J. Org. Chem., 1969, 34:1386
68 Kiely D E, Sherman W R. J. Am. Chem. Soc., 1975, 97:6810
69 Fukase H, Horii S. J. Org. Chem., 1992, 57:3642
70 Grosheintz J M, Fischer H O L. J. Am. Chem. Soc., 1948, 70:1479
71 Ogawa S, Rinehart K L, Kimura G. J. Org. Chem., 1974, 39:812
72 Yoshikawa M, Cha B C, Okaichi Y. Chem. Pharm. Bull., 1988, 36:4236
73 Baer H H. Adv. Carbohydr. Chem., 1969, 24:67
74 Fleet G W J, Shing T K M, Warr S M. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1984, 905
75 Ferrier R J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1979, 1455
76 Blattner R, Ferrier R J, Haines S R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1985, 2413
77 Chida N, Ohtsuka M, Ogura K. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1991, 64:2118
78 Blattner R, Ferrier R J. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1987, 1008
79 Dyong I, Hagedorn H-W, Thiem J. Liebigs Ann. Chem., 1986, 551
80 Chida N, Ohysuka M, Ogawa S. Tetrahedron Lett., 1981, 32:4525
81 Sato K, Sakuma S, Muramatsu S. Chem. Lett., 1991, 1473
82 Bender S L, Budhu R J. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113:9883
83 Estevez V A, Prestwich G D. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113:9885
84 Redlich H, Sudau W, Vollerthun R. Carbohydr. Res., 1992, 226:57
85 Yeung B A, Contelles J L M, Fraser—Reid B. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1989, 1160
86 Chew S, Ferrier R J. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1984, 911
87 Lipshutz B M, Nguyen S L, Elworthy T R. Tetrahedron, 1988, 44:3355
88 Herczegh P, Zsely M, Batta G. Tetrahedron, 1989, 45:2793
89 Ferrier R J. Am. Chem. Soc. Symp. Ser., 1992, 494:112
90 Lipshutz B M, Depezay J C. Nat. Prod. Res., 1988. 5:1
91 Le Merrer Y, Gravier C, Depezay J C. Tetrahedron Lett., 1986, 27:4161
92 Yadav J S, Chander M C. Tetrahedron Lett., 1990, 31:4349

93 Sugawara T, Narisada M. Carbohydr. Res., 1989, 194:125
94 Kiso M, Nakamura A, Tomita Y, Hasegawa A. Carbohydr. Res.; 1986, 158:101
95 Kunz H, Ruck K. Synthesis, 1993, 1008
96 Kunz H, Mohr J. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1988, 1315
97 Rao A V R, Yadav J S, Rao C S. Tetrahedron Lett., 1989, 30:6769
98 Yoshikawa M, Okaichi Y. Chem. Lett., 1989, 687
99 Danishefsky S J, Armistead D M, Selnick H G. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111:2967
100 Nakata M, Akiyama N, Kamata J. Tetrahedron, 1990, 46:4629
101 Lichtenthaler F W, Dinges J, Fukuda Y. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1991, 30:1339
102 Rosenthal A, Sprinzl M. Can. J. Chem., 1969, 47:3971

第 7 章　含有单糖和多糖的天然化合物

在自然界,糖以各种形式广泛的存在。在化学上,糖与大量的化合物有联系,包括与另外的糖的联系。在材料中,糖类有广泛的功能,有结构上的功能,还有各种不同的生物功能。单糖和其他分子的连接一般是通过端基中心,因为生物的糖基化是很常见的过程,但是另外的羟基常常负载着取代基,最常见的是酯。本章主要讨论最为人熟知的、含糖的天然产物的主要化学特性,对与单糖密切相关的糖醇以及由它们的生物合成,会有简单的讨论。

7.1　几种常见的单糖

虽然由结构上看,由 5 个碳原子组成的单糖有 8 个,即 D-和 L-型的木糖、核糖、来苏糖以及阿拉伯糖,由 6 个碳原子组成的单糖有 16 个,即 D-和 L-型的葡萄糖、半乳糖、甘露糖、阿罗糖、阿卓糖、艾杜糖、古洛糖、塔罗糖(其结构见第 1 章),当然,加上它们的衍生物如 C-6 被氧化的糖醛酸、C-6 被脱氧的糖等,数目就更大,但是常见的单糖却没有这样多,下面简要地谈一下常见的单糖。

7.1.1　六碳糖

7.1.1.1　D-葡萄糖

葡萄糖是最常见的单糖,它是由植物中的叶绿素通过光合作用,使二氧化碳与水结合得到的。由几千个 D-型的葡萄吡喃糖 β-(1→4)-连接组成的多糖是纤维素,它组成植物的支杆,是结构材料,而主要由 α-(1→4)-连接的 D-型葡萄吡喃糖组成的多糖是淀粉,存在于植物的种子中。当动物食用淀粉(有些动物是食用纤维素)时,这些多糖在动物体内被酶分解为原来的 D-葡萄糖,血液将 D-葡萄糖带到肝脏,重新结合为糖原或动物淀粉,当需要时,糖原能再降解为 D-葡萄糖。D-葡萄糖同时被血液输送到组织,在那里被氧化,最终变为二氧化碳与水,在这同时释放出能量,这个能量实际上是原来由太阳在光合作用时提供的。一些 D-葡萄糖转化为脂肪,而一些与含氮的化合物反应,生成氨基酸,氨基酸接着结合为蛋白质,动物体的一大部分是由蛋白质组成的。我们的衣、食、住都离不开 D-葡萄糖以及由它组成的淀粉、纤维素、糖原。

近年来的研究表明,由 D-葡萄糖组成的寡糖和多糖更有重要的生物功能。例如,β-(1→6)-连接的 D-葡萄吡喃糖具有双歧因子的功能,促进动物的肠胃消化功能;β-(1→6)-连接为主链、具有 β-(1→3)-连接侧链的 D-葡萄吡喃多糖和寡糖具

有诱导植物植保素的功能,使植物免受细菌、病毒的攻击[1,2],能够作为新型的农药。β-(1→3)-连接为主链、具有 β-(1→6)-连接侧链的 D-葡萄吡喃多糖和寡糖具有增强人体免疫力的功能[3],葡萄糖在生命科学的研究中有广泛的应用。

7.1.1.2 D-葡萄糖醛酸

葡萄糖的 C-6 氧化的产物——D-葡萄糖醛酸一般不以游离的方式存在,因为该方式不稳定,而是以更稳定的呋喃环的 3,6-内酯的形式存在。D-葡萄吡喃糖醛酸存在于糖胺聚糖链连接处的寡糖中[4],也存在于肝素和软骨素中[5]。D-葡萄糖醛酸的糖苷作为人体的代谢产物,存在于胆汁中。

7.1.1.3 D-半乳糖

游离的半乳糖在自然界并不常见,D-半乳糖主要存在于乳糖中,也存在于人奶中,还广泛存在于细胞表面的糖蛋白的糖链上,是血型决定族寡糖的主要成分。与其他的糖组合在一起,有重要的生物功能[6]。半乳糖在植物多糖中也广泛存在,特别是以 β-(1→6)-连接的 D-半乳吡喃糖为主链、带有 β-(1→3)-或 β-(1→2)-连接的 D-半乳吡喃糖为侧链,或带有 α-(1→2)-、α-(1→3)-连接的 L-阿拉伯呋喃糖的侧链[7],这一类多糖被特别称为阿拉伯-半乳多糖。有些阿拉伯-半乳多糖有免疫调节的功能。由于在生命科学中的重要作用,半乳糖在糖化学和糖生物学研究中,是经常用的重要原料,它主要由乳糖水解得到。

7.1.1.4 D-半乳吡喃糖醛酸

D-半乳吡喃糖 C-6 氧化的产物—D-半乳吡喃糖醛酸主要以 α-(1→4)-连接的方式存在于果胶中。用果胶酶水解果胶,能得到 D-半乳糖醛酸[8],半乳糖醛酸的寡糖能激发植物的自我防卫功能,可作为农药使用。

7.1.1.5 L-岩藻糖

C-6 脱氧的 L-半乳糖即是 L-岩藻糖,它是 Lewis 系列(Le^x,Le^a,Le^y,Le^b)寡糖的重要组分,也是细胞表面糖蛋白上的重要组分[9],也存在于人奶中,由于它在生命科学中的重要作用,在糖化学研究中要经常使用。它存在于微生物的细胞壁的多糖中,最简单的制备方法是直接水解褐藻胶的多糖,然后提取[10]。

7.1.1.6 D-甘露糖

游离的甘露糖在自然界也不常见,但 D-甘露糖以 β-(1→4)-连接的多糖存在于橡子、魔芋、田青胶和其他胶中[11],也广泛存在于硬木和软木中[12],β-(1→2)-连接的 D-甘露多糖存在于很多酵母菌中[13],而 α-(1→6)-连接的及 α-(1→2)-连

接的 D-甘露多糖也存在于酵母菌细胞壁的多糖中[14]，它们有免疫抑制的功能。D-甘露糖也是 *N*-连接糖蛋白的糖链上的主要成分。由于在生命科学中的重要作用，D-甘露糖在糖化学和糖生物学研究中是常用的重要原料，它主要由水解植物的甘露多糖来制备。

7.1.1.7 D-甘露糖醛酸

D-甘露糖 C-6 氧化的产物——D-甘露糖醛酸存在于海藻酸（alginate）中，主要以 β-(1 →4)-连接的多糖形式与 α-(1 →4)-连接的 L-古洛糖醛酸多糖共同存在[15]。D-甘露糖醛酸主要是由海藻酸酶水解来制备。

7.1.1.8 L-鼠李糖

C-6 脱氧的 L-甘露糖即是 L-鼠李糖，它是很多种细菌的细胞壁的多糖的成分，有重要的生理功能[16]，也存在于植物中。由于它在生命科学中的重要作用，在糖化学研究中要经常使用，水解某些植物的叶子，然后分离，能够得到 L-鼠李糖[17]。

7.1.1.9 2-脱氧-2-乙酰胺基 D-葡萄糖

由 2-脱氧-2-乙酰胺基-D-葡萄吡喃糖以 β-(1 →4)-连接组成的多糖，是虾壳、蟹壳（几丁质）的基本组成，几丁质与纤维素类似，也是地球上存在的几种最大量的生物质之一。2-脱氧-2-乙酰胺基-D-葡萄吡喃糖也是血型决定族寡糖的重要组分，是细胞表面糖蛋白上的重要组分[9]，也存在于人奶中，由于它在生命科学中的重要作用，在糖化学研究中要经常使用，最简单的制备方法是直接水解几丁质多糖。

7.1.1.10 2-脱氧-2-乙酰胺基-D-甘露吡喃糖

2-脱氧-2-乙酰胺基-D-甘露吡喃糖存在于多种细菌细胞壁多糖和脂多糖中[18]，在进行糖化学研究和糖生物学研究时，也是常用的一个单糖，用葡萄糖的衍生物为原料，通过 2-位叠氮化，转变葡萄糖的构型来制备（见 5.9 节）。

7.1.1.11 2-脱氧-2-乙酰胺基-D-半乳吡喃糖

2-脱氧-2-乙酰胺基-D-半乳吡喃糖是糖鞘酯中寡糖的重要组分[19]，也存在于血型决定族寡糖中。由于糖鞘酯与神经系统的功能相关，很受糖化学家和生物学家的重视，要经常使用，它的制备可以用半乳糖烯为原料完成[20]。

7.1.2 五碳糖

7.1.2.1 L-阿拉伯糖

L-阿拉伯糖广泛存在于植物中，它以 α-呋喃糖连接的形式存在于阿拉伯半乳

多糖中,它也是半纤维素的主要成分[21],最近的研究表明,某些结构的阿拉伯半乳多糖有很好的免疫调节功能[22],这就引起科学家的很大兴趣,正在加紧研究结构与功能的关系。L-阿拉伯糖由水解半纤维素制备。

7.1.2.2 D-阿拉伯糖

D-阿拉伯糖广泛存在于某些植物的细胞壁中,也以 α-或 β-呋喃糖连接的形式存在于肺结核菌中[23],由于肺结核病卷土重来,再次威胁人类,与肺结核菌有关的糖化学和生物学备受关注,D-阿拉伯糖在糖化学中有了很多应用,D-阿拉伯糖也是由水解植物的有关部分制备。

7.1.2.3 D-木糖

D-木糖广泛存在于半纤维素中,作为代谢产物,木糖存在于尿中,也存在于血液中,由于木糖也存在于有重要生物功能的糖链上,对木糖的研究也日渐增加,β-(1→3)-连接的木吡喃寡糖,可能还具有抗白血病的功能[24]。木糖也是由水解植物的半纤维素而得到。

7.1.2.4 D-核糖

D-核糖主要存在于核苷中,7.6.2 节中还要详述核苷类化合物。

7.2 双 糖

一个单糖的单元能够通过糖苷键与另外一个糖单元相连,如果后者也是糖苷键,那得到的就是非还原的双糖,如果是与后者的非端基的碳的氧相连,且后者的端基未予以保护,则得到的是还原的双糖。在自然界,这两种类型的化合物都广泛存在。

7.2.1 非还原的双糖

7.2.1.1 蔗糖

最为人熟知和最重要的非还原双糖是蔗糖**7.1**,它是动物食物中最重要的低分子量的糖。人类消费的、高纯度的蔗糖约为 1 亿 t/a,其中 2/3 的蔗糖来自甘蔗,1/3 来自甜菜,蔗糖是右旋的,分子式为 $C_{12}H_{22}O_{11}$,不能还原 Tollens 或 Fehling 试剂,是一个非还原糖。此外,蔗糖不能形成脎,不存在端基的异构体,在溶液中没有变旋现象,所有这些都表明,蔗糖不含有游离的醛基或酮基。由于它的分子中具有一个呋喃糖的糖苷键,因此很容易进行酸水解,在水解的过程中,释放出游离的葡萄糖和果糖,旋光也由原来的右旋变成了左旋。因为蔗糖的比旋光度是+66.5°,

D-(＋)葡萄糖的比旋光度是＋52.7°，而 D-(－)果糖的比旋光度是－92.4°，水解后得到的混合物又叫“转化糖”（蜂蜜主要是转化糖，因蜜蜂提供了转化酶）。由于 D-(＋)葡萄糖和 D-(－)果糖的比旋光度符号相反，D-(＋)葡萄糖又被称为右旋糖，而 D-(－)果糖被称为左旋糖。

甲基化的分析，用硫酸二甲酯和碱的水溶液进行全甲基化，接着再水解，给出 2,3,4,6-四-*O*-甲基-D-葡萄糖（**7.2**）和 1,3,4,6-四-*O*-甲基-D-果糖（**7.3**），这就确定了葡萄糖的吡喃环的性质和果糖的呋喃环的性质。与此相关的，是每摩[尔]蔗糖还原 3mol 的高碘酸离子，并由葡萄糖单元的 C-3 产生 1mol 的甲酸，但是蔗糖的两个端基的构型只用甲基化的方法仍难确定，测定端基的构型要辅以其他的方法。

蔗糖构型的首次确定是来自于酶的研究，它表明了酶在构型分析中的重要作用。酶是蛋白质，能高度专一化的催化生物化学反应，蔗糖能被由酵母中提取的 α-D-葡萄糖苷酶水解，因此确定蔗糖中存在着 α-D-葡萄糖苷键，类似的，蔗糖也能被 β-D-果糖的糖苷酶水解，因此能认定蔗糖中的 β-D-果糖苷键。这些结构测定最后被溴化钠络合物的结晶的 X 射线衍射测定所证实。NMR 的方法能用于这个构型的测定，同时能测定蔗糖在溶液中的优势构象。蔗糖的化学合成曾经是个难题，但 Lemieux 用 3,4,6-三-*O*-乙酰基-1,2-缩水-α-D-葡萄糖，与 1,3,4,6-四-*O*-乙酰基-D-果呋喃糖缩合，完成了它的合成[25]，图 7.1 描述了蔗糖的结构、分析与合成。

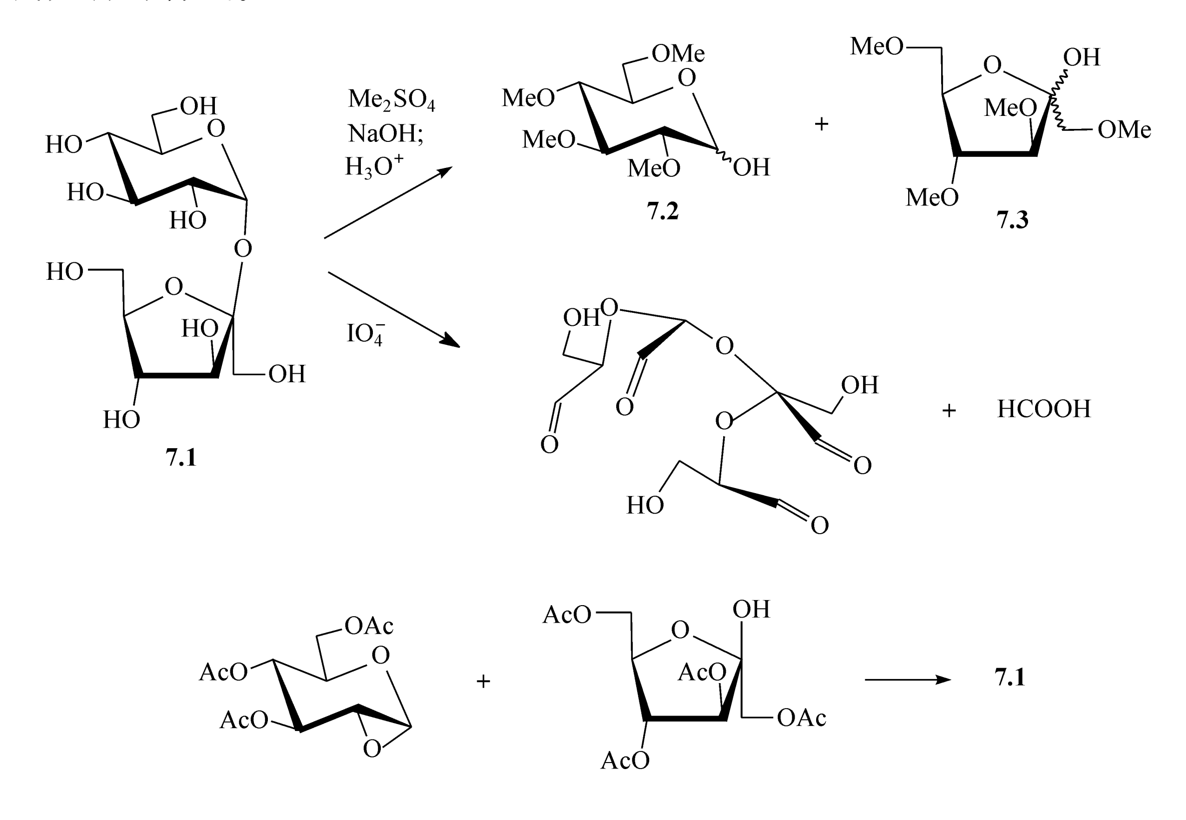


图 7.1　蔗糖的分析和合成

7.2.1.2 海藻糖

海藻糖 **7.4** 是另一个为人熟知的非还原的双糖,作为储藏的糖,存在于一些植物、琼脂、真菌和酵母中。同时,它是一些昆虫血液中的主要的糖组分,对海藻糖进行甲基化接着再水解,只给出 2,3,4,6-四-*O*-甲基-D-葡萄糖,高碘酸氧化时,消耗 4 当量的高碘酸,并产生 2 当量的甲酸,因此,它是由两个葡萄糖彼此以糖苷键结合,其可能的异构体有 α,α-、α,β-和 β,β-的连接,计算的比旋光度对这三种连接分别是+180°、+71°和−58°,天然的产物的比旋光度$[\alpha]_D$值为+178°。因此天然产物应该是 α,α-的连接,用^{1}H NMR 光谱很容易的证实了这个结论。

α,α-的海藻糖 **7.4** 和 α,β-类海藻糖 **7.5** 能够用合成的方法得到,即加热 2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-α,β-D-葡萄糖(混合物)与 3,4,6-三-*O*-乙酰基-1,2-缩水-α-D-葡萄糖,在 100℃反应,将得到的混合物分离后分别得到 **7.4** 和 **7.5**[26]。β,β-的异海藻糖 **7.7** 能够从相应的糖原酸酯 **7.6** 通过重排得到[27],也能由乙酰化的葡萄吡喃糖的卤代物来合成,但这时同时得到了 α,β-类海藻糖[28],见图 7.2。

图 7.2 海藻糖的制备

7.2.2　还原的双糖

两个相同的已糖分子以通过一个糖苷键相连,得到还原的双糖,一共有 20 种可能[有 α-和 β-连接的呋喃和吡喃式的糖,(1 →2)-、(1 →3)-、(1 →4)-、(1 →5)-和(1 →6)-的连接],因此,这类的双糖数目很大,很多双糖存在于自然界,能用化学法合成或酶法合成。这些双糖中,麦芽糖和纤维双糖能够作为由同样的糖形成的双糖的代表,而乳糖,一个由半乳糖和葡萄糖组成的双糖,可以作为由不同的糖形成的双糖的代表。

7.2.2.1　麦芽糖

麦芽糖是一个由酶水解淀粉得到的双糖,是 α-(1 →4)-连接的葡萄双糖 **7.8**,分子式为 $C_{12}H_{22}O_{11}$,还原 Tollens 或 Fehling 试剂,是一个还原糖,能与苯肼反应生成脎。能被溴水氧化为单羧酸。作为还原糖的一个代表,它在水溶液中有变旋现象,并且在水溶液中形成一个 α-和 β-构型的混合物,前者的比旋光度为+168°,而后者的比旋光度为+112°,变旋达到平衡时比旋光度为+136°。麦芽糖含有一个醛基,它的脎仅含有两个苯肼残基,麦芽糖被溴水氧化后,只得到一个糖酸。当用酶水解麦芽糖时,麦芽糖完全转化为 D-(+)葡萄糖,因此它是由两个 D-(+)葡萄糖分子结合在一起,失掉一个分子水而得到。

对它进行全甲基化时最好用它的甲基苷,甲基化后再进行酸催化的水解,将两个糖苷键都水解掉,2,3,4,6-四-*O*-甲基-D-葡萄糖由非还原端得到,而 2,3,6-三-*O*-甲基-D-葡萄糖则由还原端得到。因为这两个产物能得自于(1 →4)-或(1 →5)-连接的双糖,因此还要做进一步的实验,以明确到底是(1 →4)-连接还是(1 →5)-连接。通过溴水氧化麦芽糖得到醛糖酸,再甲基化,接着水解,得到了 2,3,4,6-四-*O*-甲基-D-葡萄糖(**7.9**),同时得到 2,3,5,6-四-*O*-甲基-D-葡萄糖酸(**7.10**),这表明 C-5 的氧原子起初是在吡喃环中的。这就证明还原端的 C-4 是两个糖单元的连接点。

Br_2-H_2O; Me_2SO_4, NaOH; H_3O^+

7.8　**7.9**　**7.10**

麦芽糖在水溶液中达到平衡时的比旋光度是＋136°，这也只与 α-连接的双糖相符。另外，麦芽糖能被 α-葡萄糖苷酶水解，同时，它的^{1}H NMR 谱对非还原端的 H-1 给出 $J_{1,2}$＝3.4Hz，也证明了是 α-连接，麦芽糖和纤维双糖的构象分别见下面结构式中的 **7.8a** 和 **7.11a**。

7.8

麦芽糖

7.11

纤维双糖

7.8a

7.11a

7.2.2.2 纤维双糖

和麦芽糖一样，纤维双糖 **7.11** 的分子式为 $C_{12}H_{22}O_{11}$，能还原 Tollens 或 Fehling 试剂，是一个还原糖，能与苯肼反应生成脎。它在水溶液中有变旋现象，并且在水溶液中形成一个 α-和 β-构型的混合物，达到平衡时的比旋光度是＋35°，纤维双糖能被杏仁酶（β-葡萄糖苷酶）水解，却不能被麦芽糖酶水解，这是它与麦芽糖的不同之处。纤维双糖一方面是构成纤维素的双糖，而另一方面，也是(1→4)-连接的葡萄双糖，它的^{1}H NMR 谱对非还原端的 H-1 给出 $J_{1,2}$＝7.0Hz，这些都表明了两个葡萄糖单元以 β-糖苷键相连。因此，麦芽糖和纤维双糖在结构上很相近，它们的优势的构象分别用 **7.8a** 和 **7.11a** 表示[29]，由它们分别组成淀粉和纤维素，其三维结构差异极大，前者是螺旋形的而后者是线形的。

7.2.2.3 乳糖

乳糖 **7.12** 存在于哺乳动物的奶中，占 5%，由半乳糖与葡糖糖通过 β-(1→4)-的键连接。由两个不同单糖组成的杂双糖的分析，用的也是上面所述的方法，但有多出来的一点，即要决定哪一个糖处于还原端。当用溴水氧化乳糖时，生成乳糖酸，水解后得到 D-半乳糖和葡萄糖酸 **7.13**，说明葡萄糖单元处于还原端。

β-的糖苷键能用酶的方法证实，也能用乳糖相对低的比旋光度＋55°证实，还

能由它的^{1}H NMR 谱证实，非还原端的 H-1 给出大的 $J_{1,2}$值，因 H-1 和 H-2 处于直立键-直立键的关系。

Br_2-H_2O; H_3O^+

7.12　　　7.13

7.12　$J_{1,2}$ = 7.0 Hz

由于上面所述的传统的、测定双糖结构的方法有些繁琐，特别是对小量样品的测定有困难，已经发展了其他的方法，主要是基于氧化的技术，用四乙酸铅氧化(1→3)-，(1→4)-，(1→6)-连接的己糖的双糖，分别给出不会再被氧化的甲酸酯 **7.14**、**7.15** 和 **7.16**，水解后，分别得到五碳糖[原(1→3)-连接]、四碳糖[原(1→4)-连接]和三碳糖即甘油醛[原(1→6)-连接]，见图 7.3。

(1→3)-连接的　$Pb(OAc)_4$　7.14　H_3O^+

(1→4)-连接的　$Pb(OAc)_4$　7.15　H_3O^+

(1→6)-连接的　$Pb(OAc)_4$　7.16　H_3O^+

R'＝己糖基　R^2＝氧化后的己糖基

图 7.3　用四乙酸铅氧化测定双糖的连接

相应的技术还涉及用非常稀的高碘酸溶液处理，只使更活泼的直链部分氧化，由得到的产物能确定两个己糖之间的连接。举个例子，不饱和双糖的衍生物 **7.17** 的分析，就借助于这个方法，先将双键羟基化，接着移除保护基，得到甘露糖基-D-半乳糖 **7.18**，用这个氧化的方法检测，表明存在(1→6)-的连接。因为氧化双糖 **7.18** 得到一个产物 **7.19**，它的比旋光度值，与由 α-D-葡萄吡喃糖基-(1→6)-D-葡萄糖 **7.20** 得来的产物的相同，而与由 β-(1→6)-连接双糖 **7.21** 得来的氧化产物 **7.22** 不同，这样不饱和双糖 **7.17** 中的 α-糖苷键的性质就得以确定(见图 7.4)。当然，NMR 的方法同样能用于双糖结构的分析，而且更简明，直截了当。

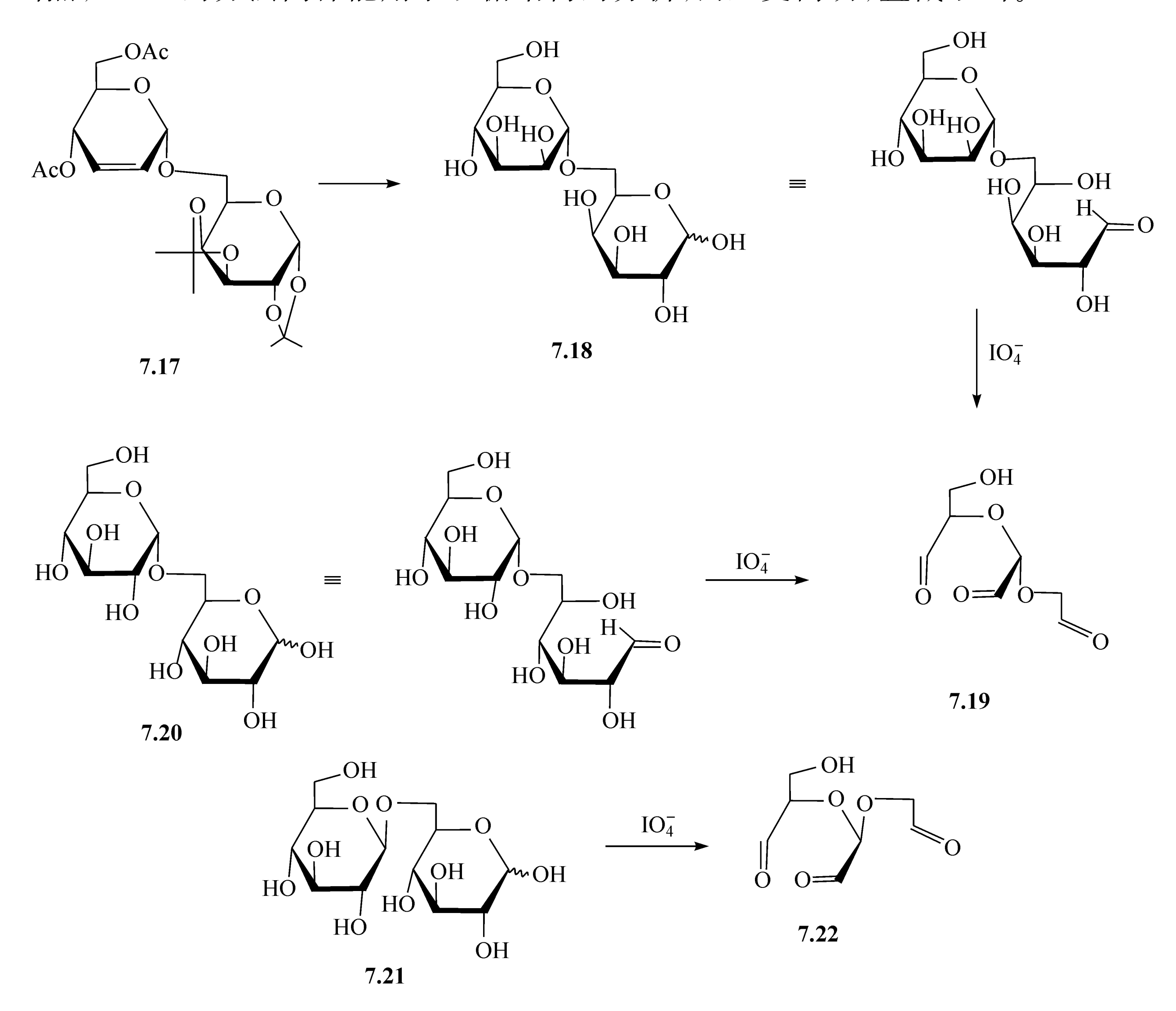


图 7.4　用氧化的方法确定连接

7.2.3　双糖的合成

下面的一些糖基化的试剂，即羟基全保护的试剂，是最常用的合成双糖的试剂，如糖基的氯代物或溴代物、糖基的氟代物、糖的 1，2-原酸酯、糖的三氯乙酰亚胺酯、糖基的乙酸酯、糖基的硫苷、糖基的二氧化硫、糖基的戊-4-烯基苷以及 1，2-

缩水内醚糖等,糖基转移酶和糖苷酶也能用于双糖的合成。另外,一些双糖能由另外的双糖通过适当化学转化而得到。例如,β-D-半乳吡喃糖-(1→4)-D-果糖 **7.23**,能够通过用温和的碱处理乳糖而得到(见 2.1.7 节),而 β-D-葡萄吡喃糖-(1→6)-D-葡萄糖的八乙酸酯 **7.24**,用四氯化钛异构化,能得到热力学上更稳定的 α-(1→6)-连接的双糖 **7.25**,己糖基戊糖也能用带有还原端的己糖基己糖通过适当降解得到,见图 7.5。

图 7.5　由异构化制备双糖

7.2.4　另外一些在自然界存在的双糖

另外一些广泛存在于自然界的双糖如下:龙胆双糖 gentibiose[β-D-葡萄吡喃糖-(1→6)-D-葡萄糖]、异麦芽糖 isomaltose[α-D-葡萄吡喃糖-(1→6)-D-葡萄糖]、曲二糖 kojibiose[α-D-葡萄吡喃糖-(1→2)-D-葡萄糖]、昆布双糖 laminaribiose[β-D-葡萄吡喃糖-(1→3)-D-葡萄糖]、黑霉糖 nigerose[α-D-葡萄吡喃糖-(1→3)-D-葡萄糖]、槐糖 sophorose[β-葡萄吡喃糖-(1→2)-D-葡萄糖]、蜜双糖 melibiose[α-D-半乳吡喃糖-(1→6)-D-葡萄糖]、乳酮糖 lactulose[β-D-半乳吡喃糖-(1→4)-D-果糖]、麦白糖 leucrose[α-D-葡萄吡喃糖-(1→5)-D-果糖]、麦芽酮糖 maltulose[α-D-葡萄吡喃糖-(1→4)-D-果糖]、朴兰体欧双糖 planteobiose[α-D-半乳吡喃糖-(1→6)-D-果糖]、芸香糖 rutinose[α-L-鼠李吡喃糖-(1→6)-葡萄糖]以及松二糖turanose[α-D-葡萄吡喃糖-(1→3)-D-果糖],见图 7.6。

龙胆双糖 异麦芽糖 曲二糖 昆布双糖

黑霉糖 槐糖 蜜双糖 乳酮糖

麦芽酮糖 朴兰体欧双糖 芸香糖 松二糖

麦白糖

图 7.6 自然界中存在的双糖

7.3 寡 糖[30]

7.3.1 个别的化合物

7.3.1.1 松三糖

松三糖(raffinose)是除了蔗糖以外的、在植物中广泛存在的寡糖,它是一个非还原的三糖,由 α-D-半乳吡喃糖-(1 →6)-α-D-葡萄吡喃糖-(1 →2)-β-D-果呋喃糖组成,也可以说它是蔗糖的半乳糖基化的衍生物,通过温和的酸水解,它给出蜜双糖 melibiose[α-D-半乳吡喃糖-(1 →6)-D-葡萄糖]和果糖,而用 α-D-半乳糖苷酶与

之作用,得到半乳糖和蔗糖。

7.3.1.2　水苏糖

非还原的四糖水苏糖[stachyose, α-D-半乳吡喃糖-(1→6)-α-D-半乳吡喃糖-(1→6)-α-D-葡萄吡喃糖-(1→2)-β-D-果呋喃糖],同样存在于植物中,是半乳糖基化蔗糖系列的另一个产物,用 α-D-半乳糖苷酶与之作用,给出半乳糖和松三糖及蔗糖,这就确定了几个糖的连接顺序,见图 7.7。

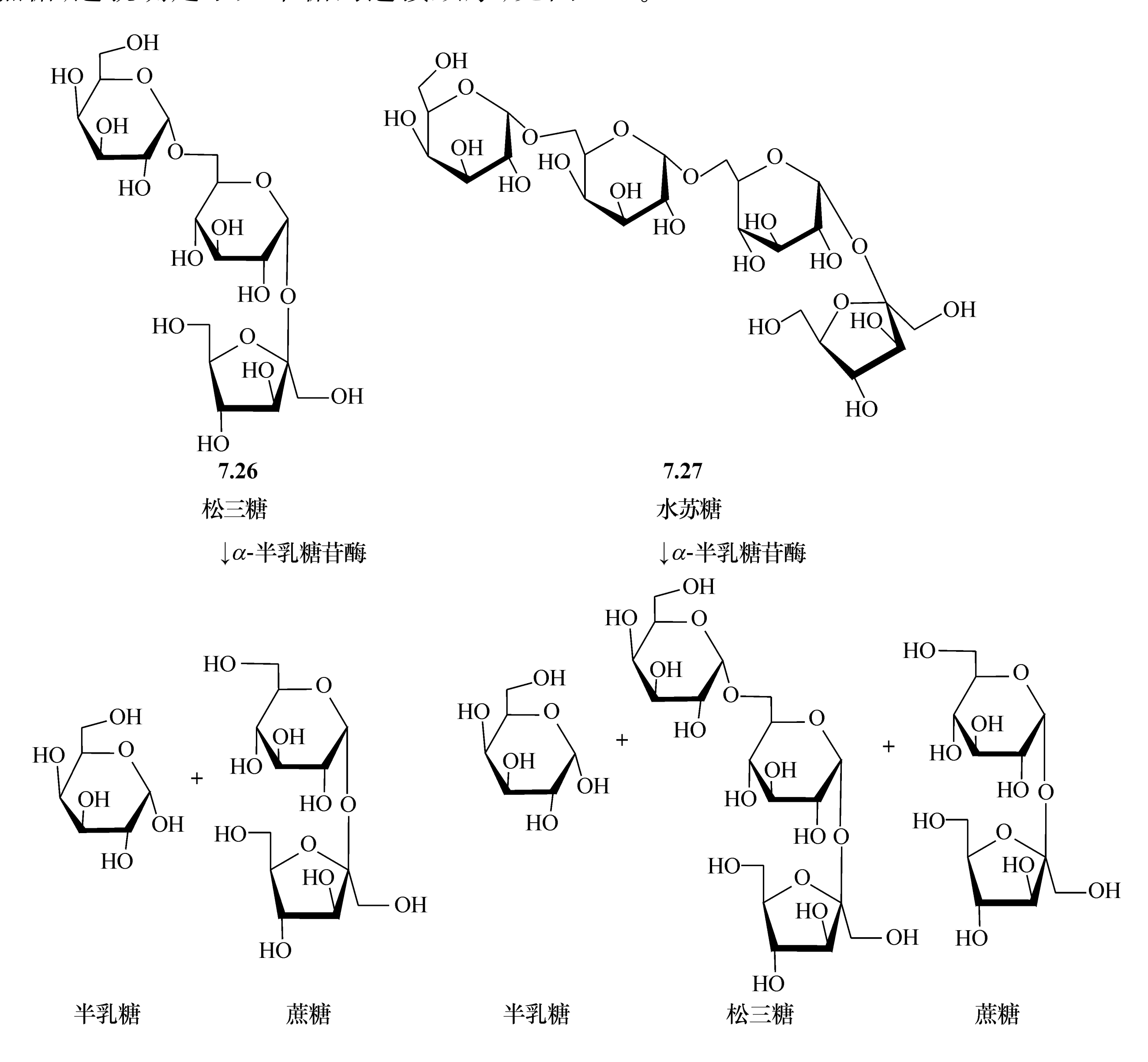


图 7.7　自然界中存在的三糖和四糖及它们的酶降解

7.3.2　存在于天然产物中的寡糖

7.3.2.1　存在于人奶中的寡糖

与上面所述的基于蔗糖的、在植物中发现的寡糖类似,一系列的基于乳糖的寡糖存在于人的奶中,D-半乳糖、L-岩藻糖和 2-乙酰胺基-2-脱氧葡萄糖是这些寡糖

的成分，其中的一个寡糖 **7.28** 有如下的结构。

7.28

用 α-L-Fucp-(1 →2)-β-D-Galp-(1 →3)-[α-L-Fucp-(1 →4)]-β-D-GlcNAcp-(1 →3)-β-D-Galp-(1 →4)-D-Glc 来表示以上结构式的结构。

虽然这些化合物的一个主要作用是作为食物的储存，但是，更令人感兴趣的是，自然界用特殊结构的寡糖通过很复杂的形式来控制生物过程，这使人们认识到这一问题的重要性，一个词汇“糖生物学”应运而生，用以描述分子生物学的这个新篇章。寡糖，无论是孤立的、或者是作为大分子的一部分，都是能储藏信息的化合物，它们与另外一些生物化学物质(通常是蛋白质)以特殊的方式相联系，启动很多生物过程。它们的巨大的信息储存的能力，以及在生物学中的作用引起人们广泛的关注。

7.3.2.2 植保素葡萄七糖

植保素葡萄七糖 **7.29** 是一个活性寡糖的例子，它是由 Albersheim 研究组首先发现的。现中国科学院生态环境研究中心已能够批量的制备，在田间使用取得很好的结果[2]。它是由一个真菌的细胞壁酶解产生的寡糖，具有 β-(1 →6)-连接的葡萄糖的骨架，并带有 β-(1 →3)-连接的葡萄糖侧链，能作为激发植物自我防卫系统的激活剂。这个寡糖与主体蛋白相互作用有很强的专一性，使得植物产生抗生素类的、自卫性的抗毒素，当将寡糖的(1 →6)-连接的、非还原端的葡萄糖单元移除时，其激活剂的活性降为原来的 1/4000，说明激活剂的活性与细微结构有很密切的关系[31]。

7.29

7.3.2.3　几丁质寡糖

与此类似，一些植物能识别特殊的几丁质寡糖，并能作出自卫反应，而几丁质也是真菌细胞壁的主要多糖，由 β-(1→4)-连接的 2-脱氧-2-乙酰胺基葡萄糖组成(见图 7.8)。研究表明，由 4～14 个糖单元组成的几丁质寡糖或甲壳素(2-位脱乙酰基的几丁质)寡糖都能作为使植物产生抗生素的激活剂，我国大连化学物理所的杜昱光研究组已经率先将几丁质寡糖农药产业化。但是究竟哪种寡糖活性最高，不同长度的寡糖的活性有无不同，现在还说不清楚，要解决这些问题，有待糖化学家和糖生物学家的共同努力，需要制备出纯的、足够量的四糖、五糖、六糖、七糖、八糖等寡糖的样品，然后进行系统的生物学研究，这将使我们在寡糖农药的使用上更具有科学的根据，也会使得我们糖生物学的研究达到更高的水平。

$n = 2\sim12$
几丁质寡糖

$n = 2\sim12$
甲壳素寡糖

图 7.8　能作为激活剂几丁质和甲壳素的寡糖

7.3.2.4　半乳糖醛酸寡糖

Albersheim 在寡糖激活剂这个领域开展了很多的研究[32]，认识到植物细胞壁的特殊的寡糖组分具有生物化学活性。半乳糖醛酸寡糖是另一类常见的寡糖类激活剂，它由果胶酶水解果胶质的多糖而得，或由稀酸水解果胶质的多糖而得。植物的细胞壁都含有果胶质，因此，半乳糖醛酸寡糖可通过将果胶酶喷洒在植物上“就地”产生。半乳糖醛酸寡糖由 α-(1→4)-连接的半乳糖醛酸组成，部分半乳糖醛酸以甲酯的形式存在，从四糖到十四糖都有效，以十糖以上的寡糖效率更高，其中 12 糖作为激活剂活性最高，它的作用与葡萄糖寡糖激活剂的作用类似，但它的活性只有葡萄七糖的 1/1000，即它的用量要比葡萄七糖大三个数量级，但研究也表明，把两种寡糖激活剂混用，效果更佳。即在混用时两种激活剂的用量都比单独应用时的用量减少，半乳糖醛酸寡糖的结构如下。

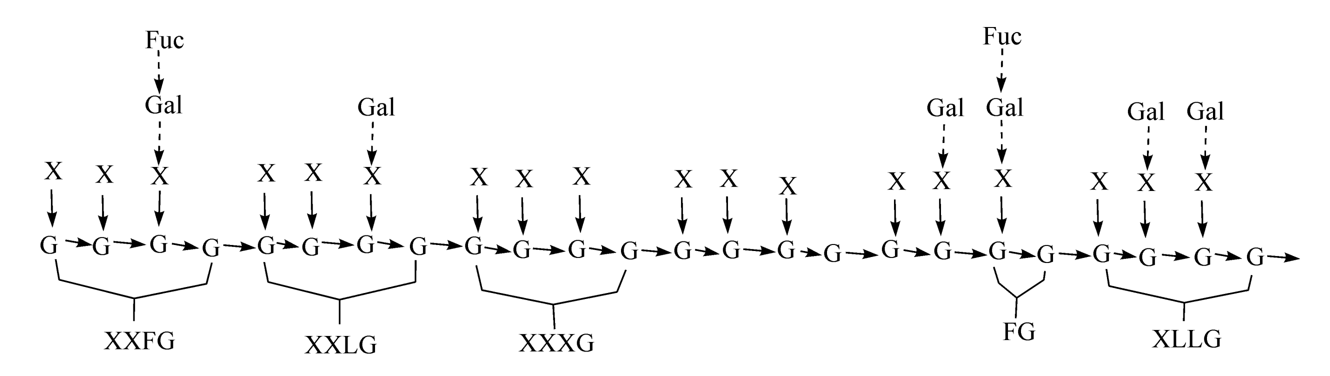
$n = 2\sim12$

以上所述的几种寡糖激活剂在植物中所引起的信号作用类似,这些信号使植物的防卫基因活化,并产生相似的防卫反应。但随植物种类的不同,由防卫基因产生的产品出现的顺序可能各异,防卫基因有瞬时的,如能产生植保素的酶的基因被活化的非常快,而有些基因如与木质素合成酶相关的基因,与羟基脯氨酸糖蛋白相关的基因被活化就慢。有些防卫反应能持续几天或几个星期。总之,植物的信号体系像个复杂的网络,当受到激活剂的刺激时,它调控着几个防卫基因的表达,从而活化相应的防卫蛋白酶,并产生防卫的化合物。

寡糖除了能作为植物的免疫激活剂外,还能作为植物生长的调节剂,有些寡糖兼具二者的功能,如半乳糖醛酸寡糖。

7.3.2.5　木糖-葡萄糖类寡糖

木糖-葡萄糖类寡糖生长调节剂存在于植物新生细胞壁的半纤维素多糖中,该多糖含有多个具有生长调节活性的寡糖,其结构如下图所示



在以上的结构式中,→代表 β-(1→4)-连接,↓代表 α-(1→6)-连接,虚线的竖箭头代表(1→2)-连接,其中半乳糖(Galp)是 β-连接,而 L-岩藻糖(Fucp)是 α-连接。G 表示葡萄糖,X 表示木糖。

在图下方寡糖的缩写中,X 表示葡萄糖上连有一个木糖(双糖),G 表示葡萄糖(单糖),L 表示葡萄糖上连有木糖及半乳糖(三糖),F 表示葡萄糖上连有木糖、半乳糖、岩藻糖(四糖)。

由上图可见,该多糖的主干为 β-(1→4)-连接的葡萄糖,在葡萄糖的 6-位连有 α-木糖,由四个葡萄糖分子和三个木糖分子组成的寡糖 XXXG 是该多糖的基本结构。式中所标出的 XXFG(9 糖)、XXLG(8 糖)、XXXG(7 糖)、FG(5 糖)、XLLG(9 糖)等寡糖片段都具有促进植物生长的活性,有趣的是,XXFG(9 糖)仅比 XXLG(8 糖)多一个岩藻糖单元,其性质就有了很大的不同,前者在 10^{-8} mol/L 的浓度下能抑制由激素刺激的植物生长,后者就没有此抑制作用。且 XXFG 在 10^{-9} mol/L 的浓度下能引发葡萄多糖合成酶的活性,增加羧甲基纤维素酶及几丁质酶的活性,而 XXLG 及 XXXG 仅有促进植物生长的作用。这个对比除了说明岩藻糖是寡糖抑制生长作用的决定部位外,也再次向人们昭示了,寡糖结构上的微小变化,能引起

其活性和性质的巨大变化。

以上所述的半纤维素多糖中的寡糖片段，多具有促进植物生长的活性，因为这些寡糖是半纤维素多糖的内切糖基转移酶（xyloglucan endotransglycosylase）的底物，它们进入细胞壁后，会通过与此内切酶作用，使该酶切断半纤维素多糖，从而破坏细胞壁上半纤维素与纤维素的结合，造成植物细胞壁的瞬时松弛，而细胞壁的松弛，是细胞生长的前提。

上述的对植物生长有调控作用的寡糖[31]能通过水解新鲜的种子的细胞壁或水解细胞培养液获得。

7.3.2.6　固氮过程中的信号寡糖

固氮植物的固氮过程，也与寡糖分子信号传递密切相关。最初植物分泌一种基因诱导物黄酮类物质（luteolin），它们诱导细菌表达结瘤基因，这些基因蛋白是合成结瘤因子所需的酶类。共生过程分步进行：①伙伴的相互识别；②根毛弯曲变形；③形成称为“感染线”的管子，使细菌进入；④形成固氮根瘤。图 7.9 表示由苜蓿根瘤菌（*Rhizobiam meliloti*）引发产生结瘤因子的过程。

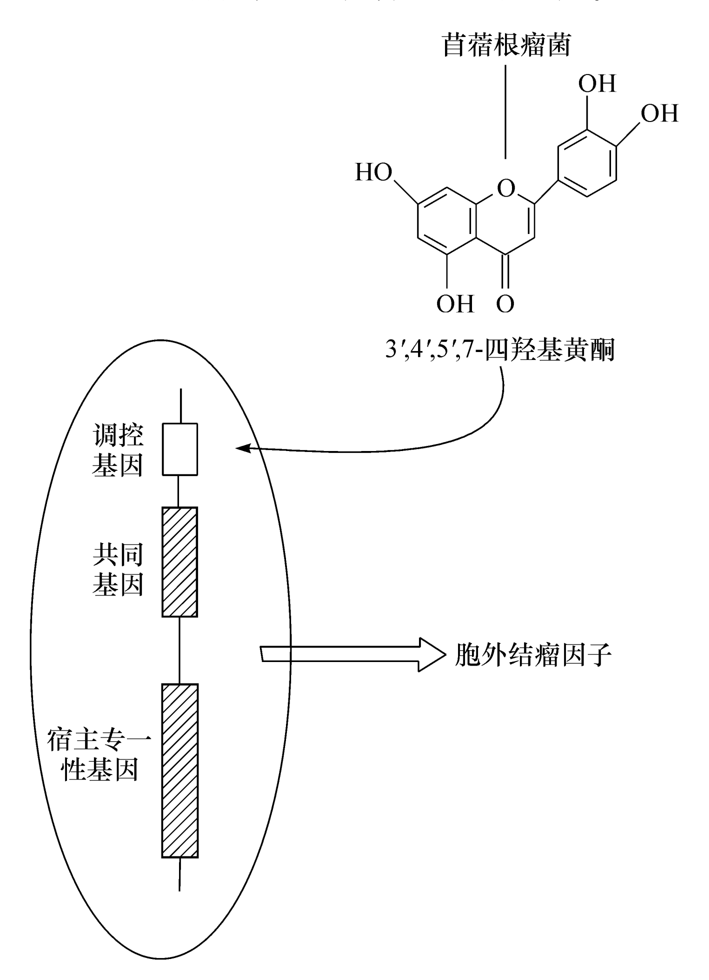


图 7.9　由苜蓿根瘤菌（*Rhizobiam meliloti*）引发产生结瘤因子示意图

经过多年遗传和分子遗传研究,已鉴定出很多结瘤基因,大致分为三类:共同基因(common *nod* gene 或 *nod* ABC)、调控基因(regulatory *nod* gene 或 *nod* D gene)和宿主专一性基因(host-specific *nod* gene)。

直到 1990 年,法国的 P.Lerouge[33]才首先从黄酮类诱导的苜蓿根瘤菌(*Rhizobiam meliloti*)的培养上清液中鉴定出共生信号分子(symbiotic signal),称为苜蓿结瘤因子(Nod Rm),是寡糖的脂,即 *N*-脂酰基化的几丁寡糖衍生物。寡糖主链为 4～5 个 β-(1→4)-*N*-乙酰葡萄糖胺(几丁四糖,五糖)。非还原末端葡萄糖胺的 *N*-乙酰基改变为 *N*-脂酰基(vaccenic acid C18∶1),同时该糖分子的 C-6 被 *O*-乙酰化,还原末端的单糖 C-6 则被硫酸化。从 *R. meliloti* 得到的结瘤因子命名如下:Nod Rm IV (S);Nod Rm V (S);Nod Rm IV (S,Ac)和 Nod Rm V (S,Ac),IV,V 代表寡糖数,括号中的 S 代表还原端 C-6 的硫酸基,Ac 代表非还原端 C-6-*O*-乙酰基。

此后又在其他根瘤菌中发现了多种多样的取代基,脂肪酸可为 C18∶4,C16∶1,C16∶0 等(18 或 16 表示碳链长度,4、1 或 0 表示烯键的位置),C-6 还可加上 2-*O*-甲基岩藻糖或阿拉伯糖,这些取代基决定宿主专一性,糖主链则决定共同的生物活性,同时也查明了各种 *nod* 基因编码的蛋白各是些什么酶。

结瘤因子的生物活性也已阐明。纯化的结瘤因子可以诱发宿主根毛变形,使根毛膜电位去极化,还能诱导宿主在感染早期形成 *nodolin* 基因,纯化的结瘤因子在 10^{-9}～10^{-12} mol/L 时可引发豌豆和苜蓿的 *nodolin* 基因的转录,诱导宿主内皮层细胞分裂,形成前感染线结构,在较高浓度(10^{-7} mol/L)可引发苜蓿根部结瘤。几丁寡糖的脂是一类新的信号分子,它们在无细菌的情况下,也能够在豆科植物中引发瘤器官的形成(nodule organogenesis)。以下结构式代表这类分子。

R＝H 对 NodRm IV(S)和 NodRm V(S);R＝Ac 对 NodRm IV(S,Ac)和 NodRm V(S,Ac)

尚未解决的问题是:宿主植物如何察觉这一信号。很可能是与宿主的受体相结合。1992 年,美国的 Nicolaou[34]、后来我国的上海有机化学研究所[35]先后完成了此信号分子的全合成。

通过放射性或光亲和标记可以找到植物膜上或细胞内的受体。

7.3.2.7　寡糖素

寡糖类激活剂和寡糖类植物生长调节剂统称为"寡糖素(oligosaccharin)",对寡糖素的研究,无论是它们植物生理学的研究,还是它们的应用研究,都还有许多未知的领域,有待人们去揭示,如寡糖类激活剂的受体是什么,它们的结构如何?受体和激活剂作用后,启动的是哪些酶?调控的是哪些基因表达?而最后产生的又是哪些植保素?这一系列的问题,对有些植物搞的比较清楚,而对有些植物还很不清楚,即使对某些过程搞的比较清楚,但对过程中的某些环节尚有疑问。继续深入地研究需要化学、微生物学、植物生理学、分子生物学等学科的共同努力,从微生物、植物的结构分析,以致模拟合成天然的结构及改性,进一步研究结构与活性的关系等。寡糖素的研究有很好应用前景,它的有效应用将改变与农业有关的产业如农药、生长促进剂的布局。对寡糖素实际应用的研究,现刚刚起步,如何经济地制取寡糖素,如何使寡糖素充分发挥效益,如何施用,将其有效的用于农作物种植,防治病害,都是亟待解决的问题。

要想批量的获得寡糖素,现实而廉价的方法是酸水解或酶解植物细胞壁或菌类的细胞壁的多糖。酸水解的重复性好,所用条件较简单,酶解的条件温和,但酶本身的纯制较难,纯的酶很贵,而用不纯的酶去水解,得到的产品复杂,性质不稳定,也有用碱解的方法,但碱解容易造成糖的分解。用酸水解和酶解,得到的产品都是混合物,要想得到纯化合物,就必须精制,而精制的程序非常复杂,理论上可行,实际上由于花费过多不可能。因此,这样制备的寡糖素是成分易变的复杂的混合物。

另一种制备寡糖素的方法是合成的方法。一说起合成,人们就会问,这样复杂的糖,能够批量合成吗?有这种疑问并不奇怪,因为在20世纪80年代末,植物生理学家拿到了合成化学家送来的几毫克寡糖激活剂样品,就感到非常满意,觉得享受到了合成化学进展的成果。20年过去了,合成的方法和技巧又有了长足的进展,过去难以想像的、复杂的、价格曾定在100万美元/g的含唾液酸的四糖Sialyl Le^x,通过技术上的突破,解决了酶促合成中的昂贵的辅剂回收问题,使得千克级的、成本在几百美元/g的Sialyl Le^x的合成得以实现[36]。因此人们有理由相信,批量的、复杂的寡糖的合成是可能的。

由于寡糖素在激活植物的免疫系统及调节植物生长方面都有非常显著的作用,而且不污染环境,非常有可能成为高效的绿色农药及促进植物生长的激素,改变未来农药和农业制剂的产业结构,成为农业发展的新方向。化学家、生物化学家、农学正在努力,力争使寡糖的大量合成简单化、经济化,从而将寡糖素的研究成果转化为生产力。

7.3.2.8 环糊精

已经为人熟知的、非常重要的寡糖还有环糊精,是一组由 α-(1→4)-连接的葡萄吡喃糖寡糖组成的环状化合物,能够由淀粉的酶解获得[37],虽然至今已经知道有大到12个葡萄糖组成的环糊精,但是,最普通和最重要的是所谓的 α-、β-和 γ-环糊精,它们分别含有6、7和8个葡萄糖。

首次发现环糊精是在19世纪80年代,Schardinger 在1904年报道了由大肠杆菌的淀粉酶作用于淀粉制取环糊精,因此环糊精又被称为 Schardinger 淀粉或环麦芽糖[38]。很明显,能把管状结构的淀粉切割成小块,而且在同时还能使末端的两块连接起来,得到环状的产物,只有酶能够做到。α-环糊精 **7.30a**,具有双面的结构,亲水基在向外的一面,而里面主要是葡萄糖的 H-3 和 H-5,以及糖单元之间的氧原子,它们构成疏水的部分,α-、β-和 γ-环糊精的这些管状的穴的直径分别为0.57nm、0.78nm 和0.95nm,能够容纳小的疏水的有机分子,特别是苯类的化合物,此时环糊精的作用与淀粉本身的作用类似。

图 **7.30b** 描述 α-环糊精分子内部的疏水部分,图 **7.30c** 描述羟基的分布,二级羟基在糖环上方的一个环里,而一级羟基处于这个环的下方,成共平面状(为了表

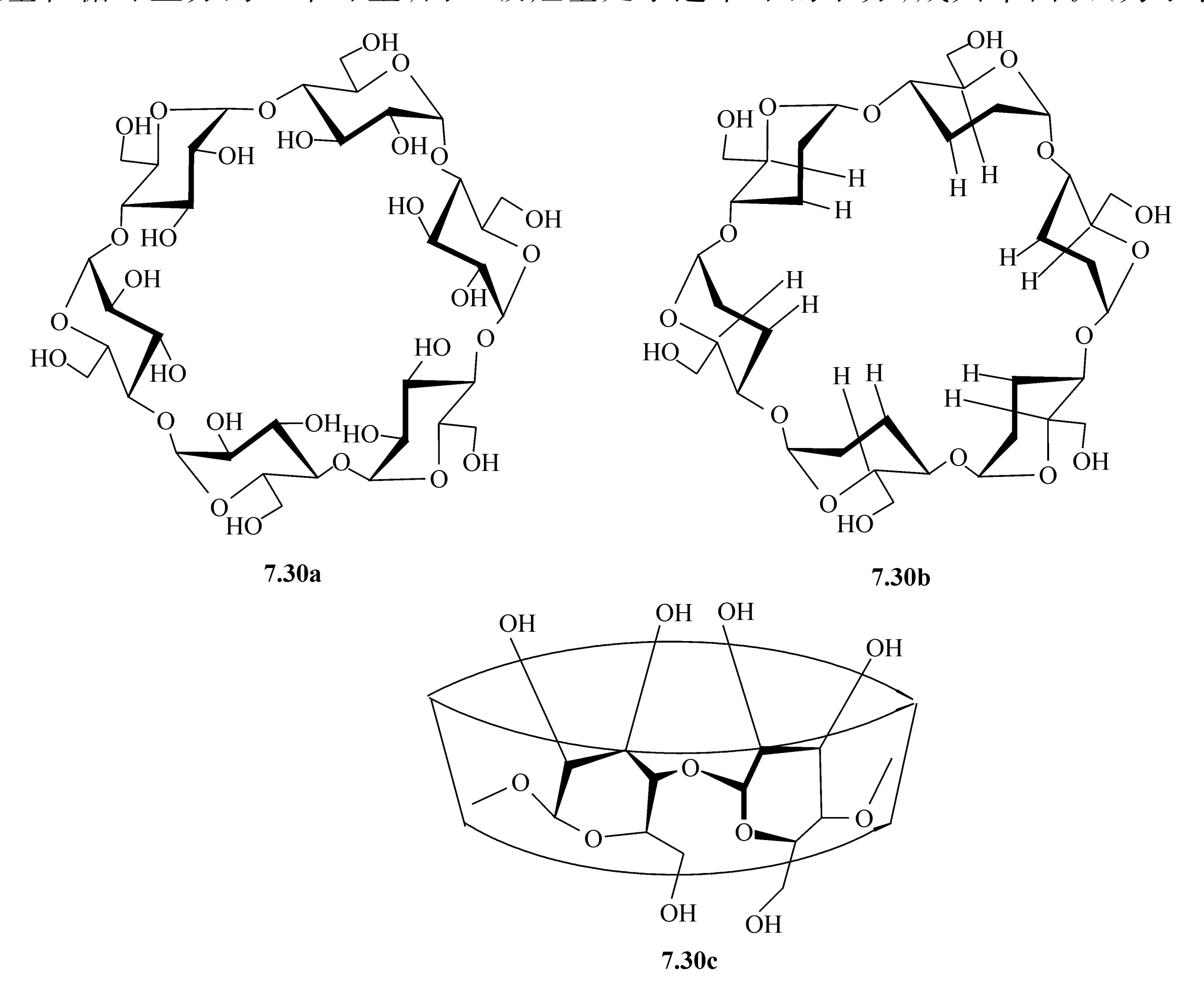


图7.10 α-环糊精结构的示意图

示的方便,在这个图中,“盆”只有计算值的近一半),见图 7.10。

由于能够与周围中的其他化合物结合,使被结合的客体固定在特殊的羟基附近,因此环糊精能够作为酶的简单的模型,并已经发现它们呈现催化的活性。例如,在 pH 10.6 的环境下,碱催化的乙酸苯基酯的水解速率能被 α-环糊精增加 9.7 倍,但是对乙酸对甲苯基酯,只能增加 3.8 倍,这可能是由于后者多了一个甲基,不太有利于过渡状态。然而,用乙酸间甲苯基酯,速率增加 39 倍,说明在这种情况下,甲基显然能够参加络合,改变了芳环在穴中的对称性,使得亲核的催化的羟基能更好地接近羰基。用乙酸间叔丁基酯时,速率增加 226 倍,这就更支持了这个结论。葡萄糖环的 C-2 及 C-3 参与了催化的作用[39]。

为了更好的发挥环糊精的催化作用,使这种催化更接近酶的作用,可以把具有催化作用的基团通过化学的方法引入到环糊精中,例如,在引入两个咪唑基后,产物能够起到类似水解酶的作用,二-6-*O*-咪唑基环糊精能将环状的磷酸酯 **7.31** 裂解为单磷酸酯 **7.32**,而当咪唑基通过两个原子连接到环糊精上时,催化的选择性改变,得到异构体的产物 **7.33**,如果没有催化的基团在上面,选择性就很差,但在它们的存在下,最宜的催化发生在 pH 6,说明一个咪唑是作为碱,而另一个咪唑被质子化,作为酸的催化剂[40]。

7.32　**7.31**　**7.33**

在某些场合环糊精本身就有一些催化的区域选择性,例如,核苷 2′,3′-环状的磷酸酯 **7.34** 在 α-环糊精的存在下,更容易裂解 P—O-2′键,得到 3′-单磷酸酯 **7.35**,而在 β-和 γ-环糊精的存在下,却给出 2′-单磷酸酯 **7.36**[41]。

α-环糊精　β-或γ-环糊精

7.35　**7.34**　**7.36**

为了制备环糊精的特殊的衍生物,以作为模型酶,或用做其他的目的,能够应用糖的羟基的标准反应。例如,一级羟基能够被选择性的三苯甲基化、对甲苯磺酰化、硅烷化,可以单个的衍生化,也能全部衍生化,因此能够得到单或六对甲苯磺酰

化的 α-环糊精[42]，令人惊奇的是，用碱性的水溶液处理六对甲苯磺酰化的 α-环糊精 **7.37**，能高产率的得到 3，6-缩水内醚的衍生物 **7.38**，此时，所有的环的构象都发生了转换[43]。

7.37　$\xrightarrow{OH^-}$　**7.38**

α-环糊精[44]以及它的 α-D-甘露糖的类似物[45]已经被化学合成，其他的不同内部连接的类似物也能被合成。例如，β-(1→3)-连接的 D-葡萄糖的六聚物已经被合成[46]。α-(1→3)-以及 β-(1→3)-交替连接的且带有 β-(1→6)-葡萄糖支链的环糊精也已被合成[47]。

人们不仅对环糊精的化学合成感兴趣，同时对它们在分析[48]和工业上的应用[49]也很感兴趣。由于环糊精在络合后很多物理性质发生了变化，这些变化就能用于分析，如 pK_a 值、扩散性质、电化学以及光谱的性质，等等。它们能在 NMR 测定中作为位移变化试剂使用，在色谱中也有多种用途，例如，作为对映异构体的选择性的吸附剂。

在化学工业上，它们能用于食品、化妆品、医药的稳定剂，在作为医药的稳定剂时，由于增加了医药的溶解度，而使其生物可利用性增加。另外，它们还能用来改进反应的选择性，以及在生产规模上改进分离和纯化的过程。

7.3.2.9　血型决定族寡糖

在生物学中非常重要的现象是细胞的识别，在这个过程中，连在大分子蛋白上的寡糖，作为细胞结构的表面标记，使细胞与其他的细胞产生适当的相互作用[50,51]。在最简单的情况下，血红细胞带有糖的血型的抗原，它决定人的血型，例如，A 血型的人就具有五糖 **7.39** 作为关键的抗原，与血红细胞的表面的脂化合物相连。如果带有 B 型血的抗原 **7.40** 与 A 型血相遇，A 型血中的抗体就能识别 B 型血的抗原，会发生凝集和沉淀作用。在结构上，两种抗原的差别仅在于非还原端

糖的 C-2 位，对 A 型血的抗原是 AcNH 基，而对 B 型血的抗原是 OH 基。O 型血的抗原 **7.41** 在非还原端则少一个糖基，见图 7.11。

A 抗原

7.39

B 抗原

7.40

O 抗原

7.41

图 7.11　A、B、O 型血的抗原

这些血型决定族抗原同样在身体的其他部位存在，因此把它们叫做血型物质，例如，它们附于卵巢囊肿液的可溶性蛋白上。

革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌的多糖能呈现类似的特殊的抗原活性，它是由小的寡糖重复片段来实现的。例如，沙门氏菌血清组 A、B 和 D 是四糖 **7.42**，以及它的 C-4 的叉向异构体，或 C-2，C-4 二脱氧糖的类似物[52]。这些化合物已经被合成出来，它们能够连接到大的、非糖的载体上，作为生产单克隆抗体的抗原，用于免疫的研究，并有可能作为疫苗的组分。

7.42

7.3.3 寡糖的结构和构象分析

7.3.3.1 结构分析

传统上，用于双糖和多糖的甲基化分析也用于寡糖的一级结构分析，虽然它能给出结构的大概轮廓，但是关于糖组成的序列，却往往不能给出满意的信息。NMR 的光谱法和质谱的分析能弥补这个不足，这两种方法用的样品量都很少，现在数据库已经能提供很多化合物的 ^{1}H 和 ^{13}C NMR 谱的数据[53, 54]。与计算机的程序相结合，就能用比较法来测定未知结构的寡糖[55]。^{1}H NMR 的技术是非常有效的[56, 57]，但是，用参照化合物 ^{13}C 的位移，以及由糖基化引起的已知的效应的实验的方法也很有效[58]。为了直接地用 NMR 的方法进行结构分析，要应用 ^{1}H-^{1}H、^{1}H-^{13}C 的相关谱(COSY)，多步接力的相关谱(RECSY)以及 Hartman-Hahn(HOHAHA)等技术。

质谱与气相色谱相连的技术，已经广泛应用于寡糖甲基化/水解的产品的分析，但是，在这个领域的技术的迅速发展，特别是高分辨仪器的发展，温和的离子化的技术如快速原子轰击(FAB)、激光离解、电喷雾以及高效的数据处理系统的发展，已经使得质谱有可能对寡糖进行直接的结构分析。现在通常是用衍生化的样品，但是最近的进展已经能够使用这个技术分析不衍生化的样品。质量一直到 4000 Da 的化合物能够用 FAB 技术分析，而电喷雾技术能够测定质量高到 100 000 Da 的化合物。后者已经很好地被应用于分子量的测定及序列分析，因为，在断裂的过程中糖苷键是优先断裂的，因此，此技术能够用于连接的测定[59,60]。

7.3.3.2 构象分析[61,62]

由于寡糖在生物化学过程中的重要性，即它们与糖和蛋白质的分子相互识别有关，因此寡糖在水溶液中的优势构象以及其构象的改变就是至关重要的研究课题，可以说，研究寡糖构象的方法是与对其重要性的认识同步发展的。

如前所述，一个双糖的一个构象是由组成它的糖的环的形状来描述的，两面角 φ 和 ψ 特指在糖苷键中，围绕两个 C—O 键的旋转的角度。因此，对于构象分析既需要测定每个糖环的构象，还需要测定糖与糖之间连接键的两面角。用 300 MHz 或更高的 NMR 光谱仪，以及对所有可能的构象的相对能量进行计算，并找出代表最低能量的构象[63]，是研究寡糖构象的有力工具。

^{1}H NMR 的方法能用于测定环的构象，$^3J_{H,H}$ 值给出相邻的 C—H 键之间的立体联系。另外，化学位移能提供被糖苷键相连的环之间的立体关系。例如，质子能被相邻的糖上的氧原子去屏蔽。很明显，为了应用这个方法，必须先得到单糖化合物的相应的质子的化学位移的数据。测定 ^{1}H-^{1}H 的 nOe 效应，也是一种非常有用

的手段，能解决寡糖中单糖之间的相互的立体关联。要想应用以上所述的技术，首先要对谱图中的所有信号完成指认，二维的 NMR 相关谱技术是完成指认的有力手段。

与此类似，为了应用^{13}C NMR 的方法，也要首先完成所有信号的指认，通常是用^{1}H-^{13}C 二维相关谱的技术，或与标准化合物相比较。$^{4}J_{C,H}$值能够给出糖苷键处的两面角的准确值，而化学位移则给出分子堆积中心的信息。弛豫速率的测定对研究分子构象变化的动力学非常有用。

为了用从头算的方法来计算寡糖的相对能量，力场（force field）的方法通常要消耗太多的计算机时间，而硬球（hard sphere）的方法只是考虑糖单元之间的非键的相互作用，一般更容易被接受。当定量的应用外端基异构效应时，这个硬球外端基异构效应（HSEA）的方法[64，65]给出的结果，能与 NMR 方法测定的结果相符，因此更受重视。

通过应用^{1}H 和^{13}C NMR 的方法，包括用偶合常数、化学位移、弛豫速率及 nOe 效应的测定，已经确定蔗糖在水溶液和 DMSO 溶液中接受 **7.43** 的构象，用 HSEA 方法测定，这个构象也具有能量的最低值。其中，φ 和 ψ 的值分别为 $+79°$ 和 $-28°$，这个构象具有最低的能量，在溶液中是如此，在结晶状态下，蔗糖仍然采取这个构象，但是，在果糖 C-6 的羟基和葡萄糖单元的环上氧之间，存在着额外的分子间的氢键[66]。

7.43

计算以及 NMR 方法的测定都表明，α-麦芽糖和 β-纤维二糖分别接受 **7.8a** 和 **7.11a** 的构象[29]，而且 α-和 β-(1→4)-连接的 D-葡萄糖的寡糖分别是螺旋形的和线形的，如淀粉和纤维素在最低能量状态的构象就是这样。

NMR 方法及 HSEA 的方法都能应用到寡糖的分析上，因此，能够清楚地知道血型决定族寡糖的构象[51]。这样才能详细的研究这些寡糖与蛋白质特别是抗体与凝集素的相互作用[67]，结果表明，亲和力的基础与亲脂的表面相关。**7.44** 是在糖蛋白中发现的一个支链的八糖，把这两种方法用于八糖的分析，发现虽然几个单糖的环的平均的平面呈很不规则的排列，但是，这个分子大致是线形的，其中 1,6-连接的三糖折叠过来，躺在还原端的 *N*-乙酰胺基葡萄糖单元的附近[68]，如下结构式所示

7.44

7.4 多 糖[69]

7.4.1 概述[70]

多糖在植物、动物和微生物中被修饰,发挥着主体的功能,很多多糖的结构是已知的,而有一些多糖的结构尚不清楚。一些多糖,如纤维素是结构的物质,而另一些,如淀粉和糖原是食物的来源。还有一些,如细菌表面的多糖,则赋予细菌具有毒性和免疫的专一性。

多糖的结构有很多种,由一种糖构成的多糖是均聚多糖,用后缀“an”来表示,如聚葡萄糖就被称为“glucosans”。杂聚多糖能够含有多到六种单糖的组分,糖和糖之间的连接是靠糖苷键,因此在线形的多糖中,有单一的还原端和非还原端,又成为“上游”和“下游”。在支链的多糖中,非还原端的数目等于支链的数目,而还原端只有一个。多糖和寡糖没有明显的界限,20 世纪 70 年代,组成大于 10 个糖单元的,就可以称为多糖,随着合成技术的进步,合成的糖越来越大,已经可以把 20 个糖单元组合在一起,于是人们对多糖数目的定义也随之改变,有人提出,50 个糖单元以下的,称为寡糖,而 50 个糖单元以上的,称为多糖[31]。聚合度(DP)即组成多糖的单糖的数目,可以大到几千。

各种简单的糖常常存在于多糖中,如 D-葡萄糖、D-甘露糖、D-半乳糖、D-果糖、D-木糖及 D-和 L-阿拉伯糖等。在更复杂的多糖中,组成其的单糖可能是单糖变异的形式,如 6-脱氧-L-半乳糖(岩藻糖)、6-脱氧-L-甘露糖(鼠李糖)、D-葡萄糖醛酸、D-半乳糖醛酸、L-艾杜糖醛酸,以及 2-氨基-2-脱氧-D-葡萄糖、2-氨基-2-脱氧-D-半乳糖等。有时,糖还能带有甲基或乙酰基或磺酸酯基等。细菌多糖常含有不寻常的立体化学结构和功能的糖。此外,唾液酸 **7.45**(Neu5Ac)在细菌和动物中都广泛存在,2-氨基-2-脱氧-3-*O*-D-乳酸基-D-葡萄糖 **7.46** 及酮糖酸 **7.47**(Kdo)同样存在于细菌多糖中。在很多情况下,杂聚多糖是由寡糖的重复单元构成的,此寡糖可能

含有两个或几个单糖。

7.45　　7.46　　7.47

由组成多糖的单糖的结构可以明显的看出，大多数的单糖都是D-型的糖，且都以吡喃环的形式存在，但是阿拉伯糖、半乳糖、果糖有时以呋喃环的形式存在，而阿拉伯糖还很容易以L-型存在，这是由于D-半乳糖醛酸的生物脱羧反应的产物是L-阿拉伯糖。L-岩藻糖、L-鼠李糖在天然产物中也是常见的糖，而它们的D-型异构体反而不常见。

通常用惰性溶剂如水或DMSO，使多糖由天然材料中分离，当必须用酸或碱时，人们总有怀疑，不知道所得到的多糖结构，是否与原来在天然材料中的状态相同。对开始时得到的萃取物，常常要进行透析或用离子交换树脂处理，或用凝胶过滤，以便移除离子和低分子量的杂质，然后用与水互溶的丙酮或乙醇使多糖沉淀出来。另外，多糖也能用冰冻干燥或与金属盐络合，或用四级铵盐如十六烷基三甲基铵溴代物(cetavlon)来处理。所用的纯化过程往往要重复多次，直到得到均一的多糖，这种均一性通过多种物理方法检验，如色谱法、电泳法、凝胶电泳法等。均一性在多糖研究的领域中有特殊的重要性，由于在样品中总有一些结构的变化能够发生，产生微观的不均一性，因此使所阐明的结构实际上是“平均的结构”。

7.4.2　多糖结构的测定

为了测定多糖的一级结构，有必要首先鉴定组成它的糖的组分，以及它们的比例，以及单糖之间的连接方式和序列，在某些情况下，单糖序列是指重复的寡糖序列。为了分析单糖，通常用酸把多糖水解，然后对得到的糖进行鉴定，并用色谱法进行定量。高效液相色谱法及可挥发物的气相色谱法是鉴定单糖组分的最好的方法，如果把气相色谱法与质谱技术相结合，就是非常有力的检测手段。另外，酶在一些特殊的情况下能够使用，葡萄糖能被葡萄糖氧化酶进行测定，用固定化酶和电化学的方法也能检测。例如，可以用对D-葡萄糖专一的电极，有一些糖能用比色法鉴定。

通常是用典型的甲基化的方法进行连接方式的分析，在甲基化时，多糖中未取代的羟基被全甲基化，连接糖之间的键被水解，给出几组部分甲基化的单糖，这样就能确定在多糖中单糖的结合位点。甲基化能够用硫酸二甲酯以及氢氧化钠的水溶液(Haworth)，也常常用碘代甲烷和氧化银(purdie)，但是Hakomori的方法，即用二甲基硫化钠在DMSO中的条件，是更经常用的条件。如果需要采用中性的条

件,则三氟甲磺酸甲酯在磷酸三甲酯中的条件是最好的选择[71]。甲基化单糖的鉴定最好通过气相色谱与质谱结合的技术完成,要把部分甲基化的单糖还原为糖醇并乙酰化,这样就避免了由于端基异构化引起的麻烦。图 7.12 给出了甲基化分析一个支链的葡萄多糖——香菇多糖的例子[72]。图中 A 类糖基甲基化的产物是 2,3,4,6-四甲基化的化合物,B 类糖基甲基化的产物是 2,3,4-三甲基化的化合物,而 C 类糖基甲基化的产物是 2,4-二甲基化的化合物。

图 7.12 香菇多糖在甲基化分析中的三组糖单元

有时需要确认环的大小,比如,得到了 2,3,6-三-*O*-甲基-D-葡萄糖,就使人无法确定是吡喃环还是呋喃环,此时要用三乙基硅烷和三氟化硼来裂解甲基化的高聚物,得到甲基化的 1,4-缩水糖醇 **7.48** 或1,5-缩水糖醇 **7.49**,它们是稳定的,这样能确定的环的大小,且与端基无关系[73],见图 7.13。

图 7.13 用三乙基硅烷和三氟化硼来裂解甲基化的多糖

带有乙酰基的多糖,能够在中性的条件下进行甲基化分析,不破坏酯基,这样就很容易的确定了酯基的位置[74]。

如果需要确定糖-糖之间连接的位置,以及确定糖连接的序列,就需要做部分的水解,以确定组成多糖的寡糖的性质。为此,酸催化的水解非常重要,它可以选择性地移除相对弱的糖苷键。与此类似,但是选择性不同,可以用乙酸酐-硫酸作乙酰解。当然,在有些场合能够用酶水解,它能在一个特殊的、中心的单糖处水解,如用 α-D-葡萄糖内切酶,就得到寡糖的序列,而用外切酶,就从非还原端的末端切割,给出单糖和双糖[69]。

对含有糖醛酸的多糖，要进行选择性的部分裂解，这是由于糖醛酸部分有特殊的化学性质，这样的多糖含有酸的基团，因此连接键对酸水解有抵制的作用。例如，在酸水解时就能得到糖醛酸的双糖 **7.50**。

7.50

另外，在六碳糖醛酸的任何一边的糖苷键，都能够用化学方法专一的裂解。下面的反应式表明，当用甲醇钠处理，甲酯 **7.51**（R＝CO_2Me）通过 β-消除过程释放出寡糖 1，而 Hofmann 重排酰胺基，能通过 **7.51**（R＝$CONH_2$）的中间体，给出寡糖 2。

7.51

另外，甲基化多糖的糖醛酸的连接键，能用四乙酸铅氧化或在乙酸中进行阳极氧化，发生脱羧反应而断裂。另外，能用于甲基化的酸性多糖的方法，是用氢化锂铝专一的还原羧基，并用这样得到的一级羟基的化合物，通过 6-位碘代的方法，而转化为酸敏感的 5,6-烯。

对于很多具有平伏键的 2-氨基-2-脱氧的六碳吡喃糖的糖苷键的多糖，亚硝酸能选择性的脱氨，形成 2,5-缩水的六碳糖（见 3.3 节）。对 *N*-乙酰化胺基的类似物，必须先将氨基上的乙酰基脱除，可以用肼或在 DMSO 中用氢氧化钠，但是 *N*-硫酸化的化合物能够在不脱硫酸基的情况下脱氨，且这个反应已经被用于肝素的研究[75]（见图 7.14）。

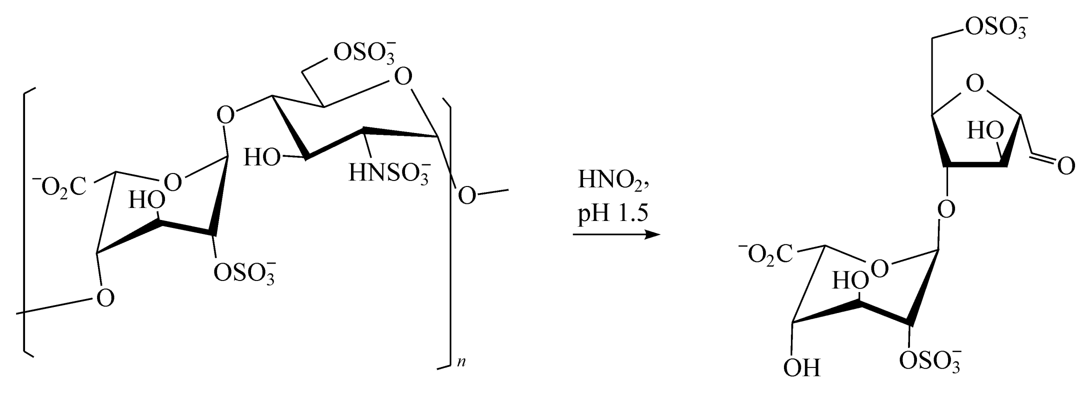


图 7.14　*N*-硫酸化的多糖在不脱硫酸基的情况下脱氨

虽然设计专一的、降解含有很多类似单元的多糖的方法是不容易的，但是，用高碘酸离子氧化糖中的 1,2-二醇，是甲基化和部分水解方法的很好的补充。例如，有一种葡萄多糖，很难被分离，但可以用这种方法分析，这个多糖的每个葡萄糖残基消耗 0.05 当量的高碘酸，因此它应该是由 1,3-连接的葡萄吡喃糖组成，因为只有这样连接的单糖才能避免高碘酸的对 1,2-二醇系统的氧化。另外，在 1,3-连接及 1,4-连接的葡萄多糖，以及类似的六碳糖的多糖中的支化度，能够通过测定在氧化中释放出来的甲酸的当量数来决定，每一个释放出的甲酸就意味着存在一个非还原的末端，因为只有它们含有能产生甲酸的相邻的三醇。

高碘酸氧化的其他应用，包括多糖氧化后生成残基的检验，以及被氧化片段的移除。例如，既含有 1,3-连接，又含有 1,4-连接的线形的葡萄多糖，在氧化接着又被还原后，通过很温和的酸水解，得到如图 7.15 所示的寡糖的衍生物。

图 7.15 含有 1,3-和 1,4-连接的线形葡萄多糖的氧化、还原、水解

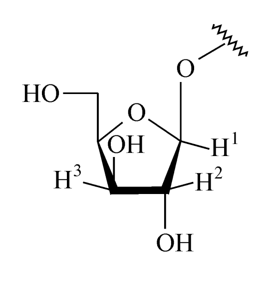
分析降解的片段就能告诉我们，多糖中是否存在 1,3-连接，1,3-连接与 1,4-连接是否是交替的，或者是无规的分布的。这些过程是由 Smith 研究组发现的，因此又叫"Smith 降解"。

至此，仍然还存在一个问题没有解决，即糖苷键的端基构型问题，这非常重要，因为它决定着多糖的形状，同时也决定着多糖的化学、物理性质，至于多糖的二级、三级及四级结构，则超出了本书的范围，然而它们在生理学、工艺学以及商业上的重要性却不应该被忽视。

专一的特性酶能够解决糖单元之间的糖苷键的端基构型问题。另外，糖苷键端基构型的信息也能由 NMR 的方法得到，或者通过测定比旋光度得到，α-D-和 β-L-的连接，通常比 α-L-和 β-D-的连接，给出更大的右旋值。

^{1}H NMR 中的 $J_{1,2}$ 值对确定连接的端基构型非常重要。例如，在 β-D-葡萄吡

喃糖苷中，H-1，H-2 都处在直立键位置，$J_{1,2}$ 值近似于 8Hz；在 α-D-葡萄吡喃糖苷和β-D-甘露吡喃糖苷中，H-1，H-2 具有直立键-平伏键的关系，$J_{1,2}$ 值在～3 Hz，在 α-D-甘露吡喃糖苷中，H-1，H-2 具有平伏键-平伏键的关系，例如，此时 $J_{1,2}$ 值在 1～2Hz。^{1}H—^{13}C 的偶合常数以及 ^{1}H 和 ^{13}C 的化学位移同样能用于鉴定端基的构型，对葡萄吡喃糖苷和半乳吡喃糖苷，α-糖苷键的 $J_{C1,H1}$ 值在 166～180Hz，而 β-糖苷键的 $J_{C1,H1}$ 值在 155～167Hz，α-糖苷键的 ^{1}H 的化学位移通常在低场（δ 值大），而 β-糖苷键的 ^{1}H 的化学位移通常在高场（δ 值小），两者通常相差 0.4～0.8 ppm，与此相反，α-糖苷键的 ^{13}C 的化学位移通常在高场（δ 值小，90 多 ppm），而 β-糖苷键的 ^{13}C 的化学位移通常在低场（δ 值大，100ppm 左右），两者相差 5～10ppm。对甘露吡喃糖苷，α-和 β-糖苷键的 ^{1}H，^{13}C 的化学位移差别很小，难以区分，但是 $J_{C1,H1}$ 值，α-糖苷键比 β-糖苷键的要大 10Hz，这点与葡萄糖和半乳糖类似。其他由这些糖衍生出来的糖，其性质也与原来的糖类似。对呋喃糖，其 C-1 的化学位移比相应的吡喃糖大 5ppm 左右，对呋喃糖环上的氢，当处于类平伏键-类平伏键的相对位置时，例如，α-L-阿拉伯呋喃糖苷 **7.52** 的 H-1、H-2，其 $J_{1,2}$ 值和 $J_{2,3}$ 值都很小，约 1Hz，这也类似与在吡喃糖中的规律。



7.52

尽管多糖的结构很复杂，但 NMR 技术的发展，特别是在用 NMR 技术研究分子的构象和动力学取得很多进展以后[76]，鉴定多糖的结构就变得相对容易。在实际应用时，虽然常常得到比较宽的谱线，但是应用高分辨的仪器，在比较高的温度下测定，用氘交换掉糖中羟基的 H，都能使谱线更尖锐，谱图更清晰。例如，在 90℃、D_2O 中测定牛肺肝素的 ^{1}H NMR 谱，就得到好的结果[77]。下面的结构式显示了其基本组成的双糖单元 **7.53**，其中单糖环的构象能由 ^{1}H NMR 谱确定，糖环 **A** 是 α-连接，接受 $^{4}C_1$ 构象（$J_{1,2}$ 值小、$J_{2,3}$、$J_{3,4}$ 及 $J_{4,5}$ 的值都大），而糖环 **B** 也是 α-连接，它的偶合常数都比较小，说明它接受一个混合的构象，其中 $^{1}C_4$ 的椅式构象应该占有相当的比例[78]。

7.53

NMR 的方法对研究由寡糖重复单元组成的多糖也非常适合，链霉肺炎菌的胞壁多糖已经被测定，通过^{1}H NMR 测定、甲基化及特殊的降解方法的测定，确定其重复单元为 **7.54**[79]。

7.54

^{13}C NMR 谱同样是结构分析的有力手段[80]，例如，玉米淀粉的^{13}C NMR 谱和稻米支链淀粉的^{13}C NMR 谱相似，但是仍能够区分[81]。这两个多糖都是由 α-(1→4)-连接的 D-葡萄吡喃糖组成，但前者主要是直链的，因此谱图也相对简单，而后者在 C-6 处有支链，因此，谱图就比较复杂，其非还原的末端基就比较多，支化点的基团也比较多。在 δ 61.0ppm 和 70.1ppm 处的信号，分别是末端、非还原端的 C-6 和 C-4 的信号，这些表明^{13}C NMR 谱在多糖结构分析上非常有用。

直到 20 世纪 80 年代初，质谱能够分析的最大的糖是分子质量为 2000Da 的糖，但 10 年以后，设备的改进使得 15 000Da 分子质量的糖的分析不在话下，而电喷雾和激光离解的技术的发展，使质谱能够测定整个的生物分子，分子质量可以到 100 000Da，看来，质谱技术的进一步发展，有可能解决多糖的分子质量、连接序列、连接键的测定，从而使多糖的结构化学出现崭新的面貌。

没有分子大小的测定，就不能说完成了多糖的结构鉴定，虽然化学方法能够能够鉴定还原端的末端，但是这只是有助于鉴定比较小的多糖的分子量，对比较大的多糖，需要用物理的方法，例如，渗透压的方法、超滤的方法、光散射的方法以及质谱的方法来求得分子量。有时，在分离的过程中，也能够测定分子量，例如，当用凝胶过滤方法分离时，通过用基准物校正的方法，可以得到被分离的多糖的分子量。

7.4.3　植物的多糖[82]

植物在糖的生物化学中有着中心的作用，因为在植物中糖是通过光合作用产

生的，所产生的糖主要是作为结构材料、食品的储藏以及其他的作用。植物产生的大部分多糖在结构上是简单的，如纤维素、淀粉，但植物产生的某些多糖又非常复杂，例如，一些能作中药用的多糖，它们的结构至今还没有搞清楚。

7.4.3.1 纤维素[83]

纤维素是由 β-(1→4)-连接的葡萄吡喃糖组成的线形的多糖，它们的特性很好地诠释了高分子的结构如何影响其化学和物理性质。纤维素是植物王国中最丰富的有机物质，是高等植物细胞壁的主要组分，正是纤维素支撑着植物的结构。棉花绒几乎是纯的纤维素，但是，在木头中，除了含有大量的纤维素外，还含有其他的多糖主要是半纤维素，另外还含有木质素。纤维素的生理功能依赖于它的化学惰性，以及它的物理强度，它完全不溶于水和其他的一般溶剂，但是，它却能溶解于铜铵溶液(Schweizer 试剂)，溶于 1,2-二氨基乙烷，能够用硫酸二甲酯在强的碱性水溶液中进行甲基化。用乙酸酐和不同的酸催化剂能使其乙酰化，纤维素的酸水解比其他的多糖要难得多，但是，用 70% 的硫酸，纤维素能高产率的转化为葡萄糖，用乙酸-乙酸酐-硫酸能更好的将纤维素乙酰解，得到纤维双糖的八乙酸酯。

物理的测定表明，纤维素大约含有 5000 个葡萄糖的单元，而其 β-(1→4)-连接使得分子具有线形的结构，如 **7.55** 所示，这些长的分子保持着线形的构象，凝聚起来，成为绑在一起的纤维，既是被多个氢键，也是被范德华引力的作用绑在一起。也正是由于这种凝聚作用，使得纤维素不溶、具有化学惰性，并有高的强度。正是由于纤维的规整性，使它们有良好的结晶性能，并能进行 X 射线的衍射测定，对小纤维的研究表明，很多平行的分子被堆在一起，具有高度的规整性，这是结晶区域，而分子间的连接就不是很规整，组成了无定形的区域。纤维素的纤维正是由这些小纤维沿着一个中心轴，在相反的方向螺旋式的绕在一起，因此得到的产物具有很高的物理强度。

OH O HO O HO OH O HO O OH O HO HO OH O HO O HO OH O HO O

7.55

人体消化系统中的酶不能催化纤维素的水解，但是在许多动物、植物、微生物中存在着各种纤维素酶，这些酶，就像酸一样，首先攻击小纤维的无定形区域。

未修饰的纤维素有很多用途，此外，纤维素还能转化为一系列的氧的取代物，它们在商业上都有很大价值。带有高取代度的硝酸纤维素，能用作炸药，而每个葡萄糖带有 2.3 个硝酸酯基的纤维素则被称为"火棉胶"，比较低的酯能被樟脑朔化

得到赛璐珞。纤维素的全乙酸酯或部分的乙酸酯能够用作纺织的纤维,其他的羧酸酯或烷基醚能用于塑料的生产。最重要的是,人造丝是由纤维素磺原酸钠与稀硫酸反应制备的,这样能使原来的材料再生,以用作纺织的纤维。

7.4.3.2　淀粉[84]

与纤维素类似,淀粉也广泛存在于植物的王国中,但它的物理和化学性质与纤维素截然不同,它不起结构的支撑作用,而是作为能量的储备,储藏于植物的根、茎、果实以及种子中,淀粉同样是有规的,也能使 X 射线发生衍射。作为动物食物的主要碳水化合物组分,在商业上有重要的价值,但是除此以外,淀粉及其衍生物还有其他重要的经济价值,例如,在纺织工业上就有重要应用。

通常认为,淀粉是两种结构不同的 α-葡萄多糖的混合物,即直链淀粉和支链淀粉的混合物,这两种淀粉能够用分级的方法分离,例如,用热水或 DMSO,通过漂洗的过程,由米粒中分离出直链淀粉,或者将米粒溶于热水中,使米粒破碎,分散,接着用络合剂如丁醇或吡啶使直链淀粉沉淀。高纯度的多糖能够反复地用这些沉淀的过程得到,或者用 Con A 通过亲和柱层析的方法得到,大部分的淀粉含有 20%±5%的直链淀粉,但是也有例外,有的含的比这个多得多,而有的又含的非常少。

直链淀粉(amylose)基本上是由 α-(1→4)-连接的葡萄糖组成,$[\alpha]_D=+220°$,在溶液中容易形成一个螺旋的结构 **7.56**,这是由于糖单元之间以 α-键相连,在这种形式下,它的形状是管状的,也像环糊精一样,它与疏水的分子容易形成包合的络合物,可能是由于螺旋的内层也是疏水的,通常这个螺旋每转一周含有六个葡萄糖单元,但是在某种程度上直链淀粉能与不同的化合物络合,这个螺旋与正丁烷的络合强于与叔丁烷的络合。正是由于直链淀粉有这种络合的能力,我们才能用一些化合物使它由溶液中沉淀出来,使分级成为可能,也正是由于这种络合的特性,才使淀粉能与碘作用,得到大家都知道的深蓝色,在这个络合物中,一个生色的多碘的阴离子被六个糖的螺旋包容而稳定住了,这个蓝色在加热时能够消失,因为温度提高时,螺旋被破坏了,这个特殊的与碘结合的能力是电位滴定方法基础,这个方法可用于测定淀粉样品中直链淀粉的含量。

7.56

将甲基化和水解相结合，能够得到关于直链淀粉分子大小和形状的宝贵信息。对 D-葡萄糖的单糖，由于它含有五个游离的羟基，在甲基化时生成四-*O*-甲基-D-葡萄糖的甲基苷。当两个 D-葡萄糖结合在一起时，如麦芽糖，其中每个糖单元含有四个游离的羟基，甲基化后得到八甲基的衍生物。在直链淀粉中每一个葡萄糖单元和另外两个葡萄糖单元相结合，因此，这个葡萄糖只含有 3 个游离的羟基，在直链淀粉甲基化并被水解后，主要得到 2,3,6-三-*O*-甲基-D-葡萄糖 **7.57**，但同时，也得到了少量的 2,3,4,6-四-*O*-甲基-D-葡萄糖，占总产物的 0.2～0.4%。根据这些数据，就可以用端基分析法来估计直链淀粉的分子量。因为在直链淀粉中，所有链中间的葡萄糖单元都含有 3 个游离的羟基，它们甲基化的产物是 2,3,6-三-*O*-甲基-D-葡萄糖，还原端的葡萄糖单元在酸水解后，也是 2,3,6-三-*O*-甲基-D-葡萄糖，而非还原端的葡萄糖单元含有 4 个游离羟基，其甲基化的产物是 2,3,4,6-四-*O*-甲基-D-葡萄糖，根据这两种甲基化产物的比例，就能计算出直链淀粉的聚合度。例如，一个直链淀粉甲基化后，产生 0.25% 的 2,3,4,6-四-*O*-甲基-D-葡萄糖，这就表明，与每一个端基的葡萄糖相对应的是由 400 个葡萄糖单元组成的链(分子量～64 000)(见图 7.16)。用端基分析法计算出来的分子量和用物理方法测定出来的值有差别。后者测定出来的值是 150 000～600 000，相当于每个直链淀粉分子由 1000～4000 个葡萄糖单元组成。这种差别的存在，一方面可能是在甲基化过程中有降解发生；另一方面则是由于物理方法本身的误差。

图 7.16　用端基分析法测定直链淀粉的分子量

酶的方法已经更成功地用于分析淀粉的结构，比在其他的多糖上用的更多，并且证实了直链淀粉的线形结构。用酶的方法也能发现不寻常的键的存在，如 β-淀粉酶是能从非还原端切割下麦芽糖单元的酶，但是这个酶能被支化点或其他的不规则的结构抑制住，研究发现这个酶不能完全水解某些直链淀粉，说明这些淀粉不完全是线形的。最后，直链淀粉有逆降解的特性，即由于能与高分子链凝聚，可以自动地从水溶液中沉淀。

支链淀粉(amylopectin)同样也是 α-连接的葡萄多糖，$[\alpha]_D = +150°$，由于其甲

基化的主要产物是 2,3,6-三甲基-D-葡萄糖,因此其连接也主要是 α-(1→4)-连接,但是,甲基化分析同样表明有～4%的 2,3,6-三-*O*-甲基-D-葡萄糖,以及同样量的 2,3-二-*O*-甲基-D-葡萄糖,说明每 25 个糖单元就会在 6-位有一个支化点,高碘酸氧化的研究结果也与此相符,用此方法由每个非还原端的端基会得到的 1mol 的甲酸,所释放出的甲酸数目与甲基化的分析结果一致。因此这些高聚物是支化的,酶研究表明其结构是由高度支化的串状物形成大的凝聚物。

虽然支链淀粉比直链淀粉大得多,因为它含有几千个糖单元,但是它与碘只生成暗红色,这表明它不能有效地形成螺旋的结构,以与碘生成包合的络合物,这主要是由于它的支链结构造成的,同样的,支链淀粉不能在溶液中凝聚,也观察不到逆降解现象。

β-淀粉酶能从支链淀粉中移走外部的链,得到降解的聚合物,被称为有限的 β-糊精(β-limit dextrin),此糊精带有一些含有两个或三个糖单元的片段。大约 55%的支链淀粉在 β-淀粉酶作用下变为麦芽糖,见图 7.17。

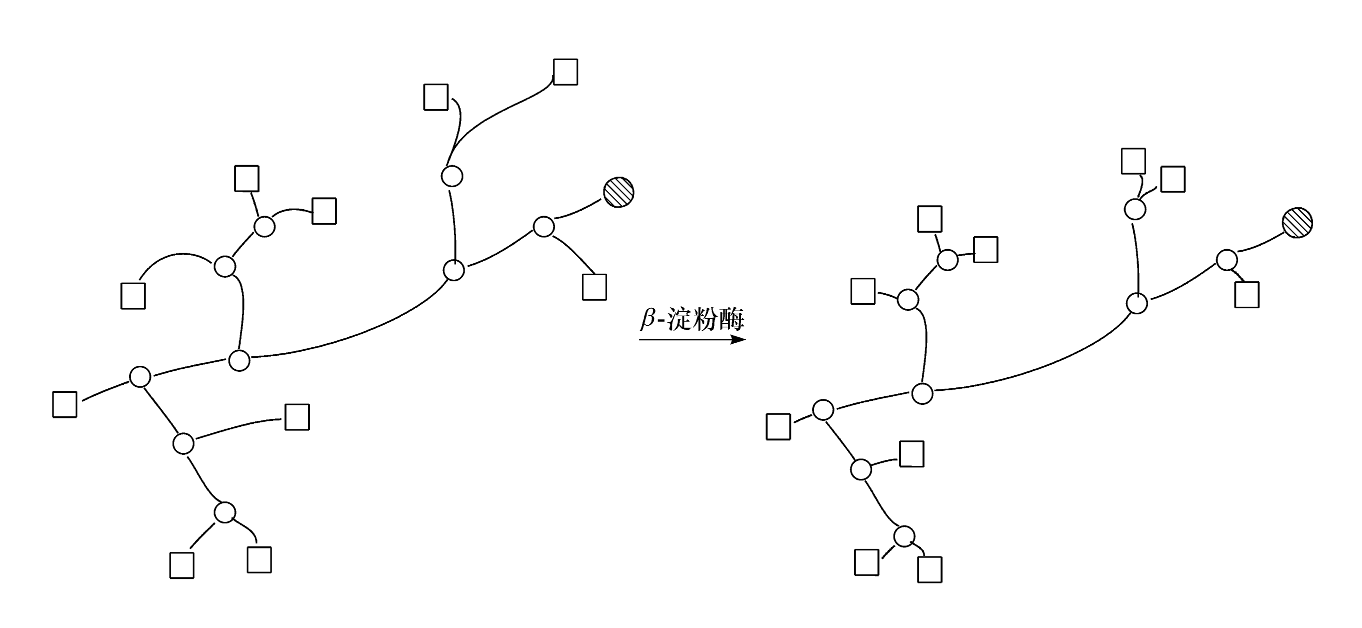


图 7.17　支链淀粉被 β-淀粉酶降解示意图

支链淀粉　　　　有限的β-糊精

—α-(1→4)-连接的葡萄糖链;　⊘ 还原端葡萄糖;　O 1,6 支化点;　□ 非还原端葡萄糖

7.4.3.3　半纤维素[85]

半纤维素是相对小的高聚物,含有几百个糖单元,在陆生植物的细胞壁中,与纤维素、木质素等紧密相连而存在。大部分的半纤维素含有几种单糖,其性质取决于高聚物的来源,木聚糖是最常见的,存在于大部分的植物中,由 β-(1→4)-连接的木吡喃糖组成,其骨架与纤维素类似,软木的木聚糖含有 α-L-阿拉伯呋喃糖及 4-*O*-甲基－α-D-葡萄吡喃糖醛酸,它们连接在木糖的 O-2 或 O-3 位,在一些软木

中，L-阿拉伯糖也可能连在 β-(1→3)-连接的半乳多糖上。

橡子是 β-(1→4)-连接的 D-甘露多糖的来源，它还含有少量的 D-半乳糖，而另外一些相关的多糖如半乳甘露多糖，则含有等比例的半乳糖和甘露糖，半乳糖与甘露糖主干的连接是 α-(1→6)-连接，半乳糖与甘露糖的比例能够被控制，因此产品的性质会发生变化，以便大小和胶化都符合食品的要求。D-葡萄甘露多糖存在于硬木和软木中，阿拉伯半乳多糖也存在于硬木和软木中，具有 β-(1→3)-连接的半乳多糖的主链，并带有 D-半乳糖和 L-阿拉伯呋喃糖的侧链。

半纤维素的另外一个特点，就是它们主要是由一种糖构成的长链组成，间或有其他的糖或寡糖的支链，因此半纤维素的链不能像纤维素链一样的凝集，并且半纤维素在水中有好的溶解度。

7.4.3.4　树胶

有几种植物产生硬的树胶，或是自动产生，或是受伤时产生。它们通常具有复杂的结构，分子中含有五个或六个不同的单糖，例如，阿拉伯树胶糖，具有 β-(1→3)-连接的半乳多糖的链，上面连接有 D-半乳糖、L-阿拉伯呋喃糖、D-葡萄糖醛酸的侧链，其他的树胶糖则有不同的组成和取代度，例如，有的是 β-(1→4)-连接的甘露多糖的主链，而在 O-6 上连接有 α-D-半乳吡喃糖的侧链。

7.4.3.5　果胶

果胶主要由 α-(1→4)-连接的 D-半乳糖醛酸或它们的甲酯组成，存在于陆生植物的细胞壁中，主要由甲酯组成的甲酯果胶酸很容易溶于水，通常用于果冻和防腐剂的胶化剂。也存在非甲酯化的果胶酸，它们的分子中通常含有 L-阿拉伯糖、D-木糖、L-岩藻糖和 L-鼠李糖，L-鼠李糖有时还存在于半乳糖醛酸的主链中。

7.4.3.6　其他的用于食品储藏的多糖

有一些植物选择非淀粉的均聚多糖作为碳水化合物的储存。例如，一些地衣产生 β-(1→6)-连接的葡萄多糖，而冰岛的苔癣储藏 β-(1→3)-β-(1→4)-连接的苔癣葡萄糖，以及 1,1-α, α-连接的异苔癣葡萄糖。也有一些植物用果糖作为储藏，例如，β-(2→1)-连接的呋喃糖高聚物在某些植物中发现，而 β-(2→6)-连接的短的聚合物也存在于一些草中，这两种多糖的不寻常之处在于，它们含有被 α-D-葡萄吡喃糖通过糖苷键保护的“还原端”，即它们的末端是蔗糖。菊糖是唯一的、在聚合物 **7.58** 的 O-1、C-1、C-2 上含有果糖呋喃糖环取代物的多糖。

7.58

7.4.4 另外的几种多糖[86]

有一些多糖在商业上很有价值,例如,琼脂、卡那胶、海藻酸以及食品储藏剂昆布糖。琼脂存在于红藻中,是三种琼脂多糖的混合物的总称,它由重复单元 **7.59** 组成,而 **7.59** 的大部分由未硫酸化的 D-半乳吡喃糖和 3,6-缩水的 L-半乳糖构成。琼脂果胶也含有 D-葡萄吡喃糖醛酸,有时还含有连在 D-半乳糖单元 O-4 和 O-6 的丙酮酸的缩醛基,或含有一些硫酸酯的基团,或含有不带有 3,6-缩水-L-半乳糖的硫酸酯的 D-半乳多糖。琼脂是一个很好的胶化试剂,1.5%的溶液,在 35℃胶化后,在 60℃也不会融化,它主要应用于食品和制药工业,也用于生理实验室的研究工作。例如,应用于凝胶电泳,或用于培养微生物。

卡那胶,一组硫酸化的多糖,也存在于一些红藻中,是由 D-半乳吡喃糖组成的聚合物,其连接为 α-(1→3)-和 β-(1→4)-连接,即它们的基本组成单元是 **7.60**(见图 7.18)。但不同的卡那胶性质有差异,特别是有一些卡那胶在 4-位连接的半乳糖的单元是 3,6-缩水的(最右边的结构式 **7.61**)。所有的卡那胶都是硫酸化的聚合物,它们的金属离子盐是商品。同样的,卡那胶的胶化的性质使其在食品工业上有非常重要的应用,特别是增加了乳制品的质地,在制药工业上,能制造不溶化合物的稳定的悬浮物,制造一些像牙膏质地的产物。

7.59　　7.60　　7.61

图 7.18　琼脂和卡那胶的骨架结构

海藻酸是褐藻中最重要的多糖,也是用于食品的增稠剂,以制造一些医药和化

妆品。化学上，它们是很特殊的，是由 β-D-(1 →4)-连接的甘露糖醛酸和 α-L-(1 →4)-连接的古洛糖醛酸组成，而这两个糖醛酸彼此是 C-5 的叉向异构体，在生物合成聚合后，能发生这种叉向异构化。在海藻酸中，这两种糖醛酸不是以交替的方式存在，而是以嵌段共聚物的状态存在，就像在琼脂和卡那胶中一样，在钙离子存在下，能形成很强的凝胶，因为线形的 L-古洛糖醛酸能围绕金属离子成配合物，下面的结构式描述了海藻酸的结构。

昆布多糖是 β-(1 →3)-连接的葡萄吡喃糖的聚合物，在 O-6 处带有支链，在有些情况下，链的末端有 D-甘露醇。

7.4.5　动物的多糖[87,88]

在动物中，仅发现了几种均聚的多糖，大部分的多糖在动物中以络合的杂多糖的形式存在，常含有简单的重复单元，并含有氨基糖的组分。

7.4.5.1　糖原

最简单的均聚多糖是糖原，它作为储存的碳水化合物，存在于动物、鱼、昆虫的肌肉和肝中，当需要能量时，它们是葡萄糖的来源，糖原是相对分子质量很高的葡萄多糖，聚合度在 10^5 ～10^7 之间，主要是 α-(1 →4)-连接的葡萄糖，大约每 10 个葡萄糖就会有一个在 O-6 的支化点，因此它的结构类似于支链淀粉，但是其支化度更高，有几种病能够用糖原代谢酶的不规则性来跟踪，有一些病能引起糖原在一些组织中的累计。蜗牛除了能产生糖原外，还能合成半乳多糖，这个多糖是高度支化的结构，连接点是 3-位和 6-位。

7.4.5.2　几丁质

几丁质是一个纤维状的 β-(1 →4)-连接的 2-乙酰胺基-2-脱氧-D-葡萄糖的聚合物，*N*-乙酰化的程度约为 80%，它们组成节肢动物如昆虫和贝壳的壳，真菌也用几丁质作为结构材料。它的化学惰性的原因与纤维素的相同，即其溶解性能极差。碱催化的脱乙酰基，得到壳聚糖，能溶于稀酸中，而几丁质不能。几丁质的商业应用包括膜、纤维和表面的涂层等。

糖蛋白和蛋白多糖是很重要的动物的高聚物蛋白及复杂的碳水化合物组分，

要在 7.5 节中讨论。

7.4.6 微生物的多糖[89,90]

在真菌的细胞壁中,多糖是关键的组分,多糖也同样存在于被膜中,很多细菌合成的胞外高聚物,与一些植物的产品类似,在结构上它们尽可能的简单。一些细菌多糖在商业上很重要,由一些细菌合成的葡萄多糖主要由 α-(1→6)-连接的 D-葡萄吡喃糖组成,也含有少量的其他连接及一些支化点,此多糖的性质及其内部的结构取决于所用的有机物的菌株。它们能用作血浆的代用品,在与环氧氯丙烷交联后,得到葡聚糖凝胶,可用于生物大分子的分离。葡聚糖的硫酸酯能够用作抗凝剂,用于溃疡病的处理,有几种链霉菌能产生结构不同的 α-葡萄多糖。

由一些菌产生的 β-D-葡萄多糖,不溶于冷水中,但在加热时,给出有弹性的、硬的凝胶,含有 β-(1→3)-连接葡萄吡喃糖主链的、并有少许 C-6 侧链的葡萄多糖主要是作为胶化剂以及食品添加剂。另外,由磺原酸菌产生的 β-连接的葡萄多糖,也主要是用于食品工业中,此外,在纺织和造纸工业中,多糖也有应用。在采油工业中,多糖的水溶液作为钻井的添加剂,能增加油井的油回收量,所用多糖的主链是(1→4)-连接的,带有支化的三糖侧链,由两个 D-甘露糖和一个 D-葡萄糖醛酸组成。

另外一点非常重要的是,细菌能够合成碳水化合物,产生它们的细胞壁和被膜,而很多这样的多糖都显示出高的免疫特性,例如,香菇多糖和灵芝多糖都有很好的免疫活性。一般来说,这种特性取决于存在于多糖中寡糖重复单元的结构,例如,香菇多糖和灵芝多糖含有 β-(1→3)-连接葡萄糖主链,带有 β-(1→6)-连接葡萄糖侧链,其基本重复单元是七糖。有一些多糖含有一些不常见的糖,如单脱氧和二脱氧的糖、氨基脱氧糖、二氨基糖、氨基糖醛酸以及单、二、三-*O*-甲基的衍生物,大约有 100 多个这样的糖已经被鉴定出来。

革兰氏阴性(不与革兰氏斑反应的)和革兰氏阳性菌在形态上是复杂的,化学组成是完全不同的。革兰氏阳性菌在细胞壁上主要是蛋白多糖,并结合有杂多糖和磷壁质酸(teichoic acid),而磷壁质酸是糖或糖醇磷酸酯的高聚物,这些复杂的化合物代表了一些现在已知的复杂的分子结构。典型的蛋白多糖由 β-(1→4)-连接的氨基葡萄糖的链组成,间或有 3-*O*-乳酸的衍生物与多肽的链交联,这时能使其结构发生很大的变化,形成矩阵,几个矩阵交联,就给出了细胞壁的主纤维。这种独特的结构是一个被杀菌剂攻击的目标。β-内酰胺抗生素能阻止细菌的生长,这种作用是通过干扰与多肽链的交联实现的[91]。同样的,溶菌酶能水解肽多糖链中的糖苷键,从而具有杀菌的活性[92]。

磷壁质酸(teichoic acid)是含有磷酸酯的高聚物,其中的磷酸酯能形成二酯的键,使多羟基的化合物如甘油(1,2-或 1,3-连接的)、核糖醇(1,5-连接的)或 3-*O*-β-

D-葡萄吡喃糖甘油交联[(1-6′)-连接的],这些多羟基物可能在未取代的羟基上连有糖或丙氨酸。**7.62** 代表了一个一般的、简单的这样的结构。有时,相应的、具有抗原活性的物质在胞外被修饰,与被膜多糖在一起。细胞壁的杂多糖通常由小的寡糖重复片段,通常是四糖组成,其结构常有很大的变化。

糖 糖 糖

H_2O_3PO—糖醇—O—[P(=O)(OH)—O—糖醇—O]$_n$—P(=O)(OH)—O—糖醇

D-丙氨酸 D-丙氨酸 D-丙氨酸

7.62

另外,革兰氏阴性菌在细胞质膜和外膜之间,具有肽多糖的薄片(可能是单层),而外膜通过非共价键连到肽多糖上,是通过一个由 57 个氨基酸组成的疏水的蛋白质相连的[93]。这个蛋白是通过它的末端的羧基与肽多糖的中一个二氨基酸的氨基键合的,蛋白的氮的一端连到一个脂上,这个脂被包埋在外膜中,通过疏水力被固定在那里[94]。

革兰氏阴性菌的外膜含有很复杂的脂多糖,至少有三个主要的组分,脂 A、核心(骨架)区以及外层区,脂 A 并不随菌种有多大变化,主要由 β-(1→6)-连接的 2-氨基-2-脱氧-D-葡萄糖的二聚体组成,带有两个磷酸酯的基团,并被长链脂肪酸的基团高度取代,如 **7.63** 中的 R^1 和 R^2。脂 A 通过一个 3-脱氧-D-甘露八碳糖酸(Kdo,酮糖脱氧八碳糖酸)桥与核心区域相连,这个桥常由三个 Kdo 通过 2～7 糖苷键连接的单元、七碳糖(Hep)(L-甘油-D-甘露-七碳糖)和六碳糖(GlcA,Glc,Gal)组成,如图 7.19 所示。但是,在这个区域能发生相当大的变化,例如,这个区域能够键合具有抗原活性的外层寡糖和多糖,而这些寡糖或多糖的链,能按照其浆液的种类区分革兰氏阴性菌,每一种浆液都带有它自己的寡糖抗原。这些寡糖同样可能有很大的结构上的变异。

脂A

OR^1, HNR^2, R^1O, R^1O, HNR^2, O^-

Kdo—Kdo—Kdo—Hep—Hep

GlcA—Glc—Gal—Glc—Gal　核心区域

(O—糖抗原)$_{\sim 50}$　外层区域

R^1 = 长链脂肪酸

R^2 = $COCH_2CH(OH)(CH_2)_{10}Me$

7.63

图 7.19　革兰氏阴性菌的外膜结构

革兰氏阴性菌通常能产生多糖的被膜，而这些被膜具有免疫的特性，通常它们是酸性的，含有糖醛酸或糖酸、丙酮酸（$MeCOCO_2H$）作为环状的缩醛连在糖上，或糖上有磷酸酯。进一步的鉴定表明它们含有寡糖的重复单元，而这些寡糖的结构不固定，NMR 的方法对测定这些结构非常有用。另外的一些微生物，如酵母和真菌有它们自己的多糖。

7.5 糖蛋白、蛋白多糖以及糖酯

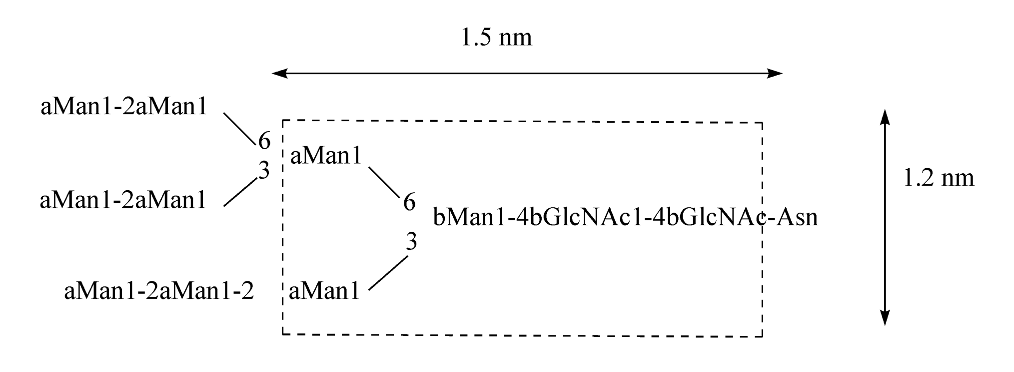
在自然界中，糖除了像在寡糖、多糖中与其他糖相连外，还能形成重要的糖蛋白、蛋白多糖以及糖脂。在这些化合物中，糖以共价键与蛋白、甘油酯以及其他疏水的物质相连，这些化合物在结构上变化很大，存在于植物、动物及微生物中，但是很多在生理学和医药学中都有重要意义。

7.5.1 糖蛋白

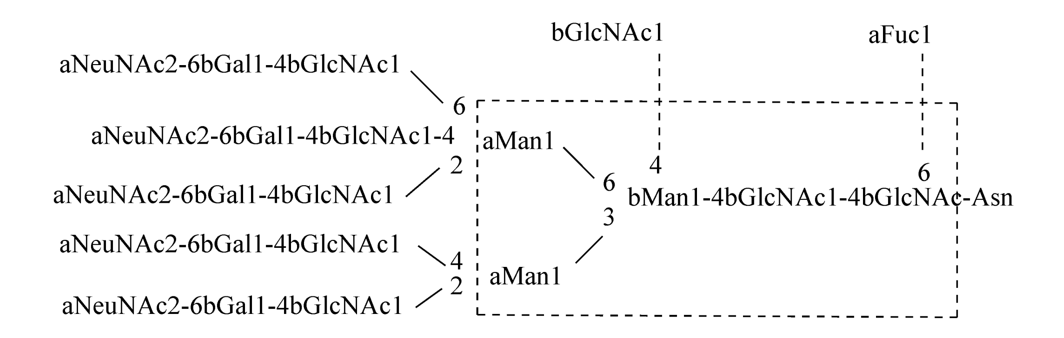
很多植物、动物和微生物的蛋白属于糖蛋白，即它们的结构中，寡糖的含量为0.5%～85%。它们的功能也有多种，由结构材料如骨胶原，到激素类以及酶类如肠道中的麦芽糖和蔗糖水解酶，以及保护的物质如胃黏膜、免疫球蛋白、血型物质，还有传输物如血清蛋白中[95]，以及食品的储存如奶蛋白、溶菌酶除外的鸡蛋白等。连在蛋白上的寡糖的结构变化非常大。例如，在卵白朊上只有一个糖基化的位点，而在绵羊的黏蛋白上却有约 200 个糖基化的位点。另外不同结构的寡糖能够连在同一个蛋白的链上，最常见的单糖组分是 D-葡萄糖、D-半乳糖、D-甘露糖、L-岩藻糖，和它们一起存在的还有氨基糖，如 2-乙酰胺基-2-脱氧-D-葡萄糖、2-乙酰胺基-2-脱氧-D-半乳糖，以及 *N*-乙酰基唾液酸[96,97]，这些糖的链或是通过 *N*-糖基化的连接，连到 L-天门冬氨酸的氨基上（**7.64**），或是通过 *O*-糖基化的连接，连到 L-丝氨酸或 L-苏氨酸的羟基上（**7.65**）。这两种连接在化学上有很大的差别，*O*-连接的寡糖能够在很温和的碱性条件下被移除（1mol/L 的碳酸钠，20℃），而 *N*-连接的寡糖在碱性条件下是稳定的，*O*-连接的寡糖之所以容易被消除是由于与阳离子的络合，而使寡糖成为离去基团，增加了 β-消除反应可能性[98]。

7.64　　**7.65**

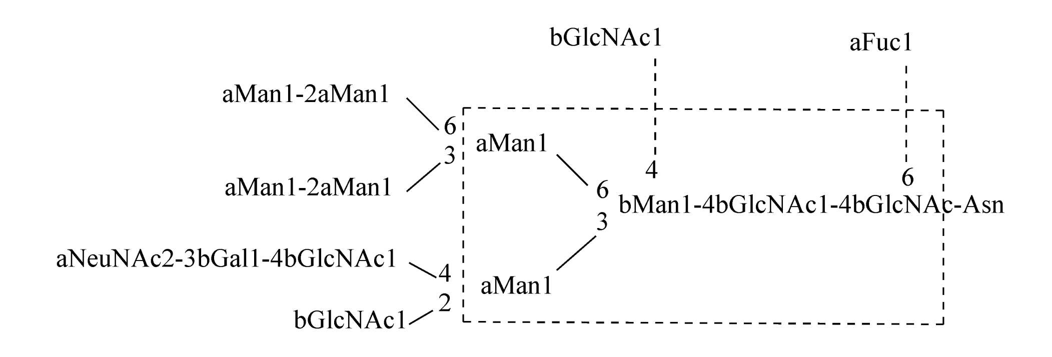
关于 *N*-连接的寡糖，共分为四种，即高甘露糖型、复杂型、杂化型以及聚乙酰胺基乳糖型[99]（见图 7.20，其中 a 代表 α，b 代表 β，Fuc 代表 L-岩藻吡喃糖，Glc-



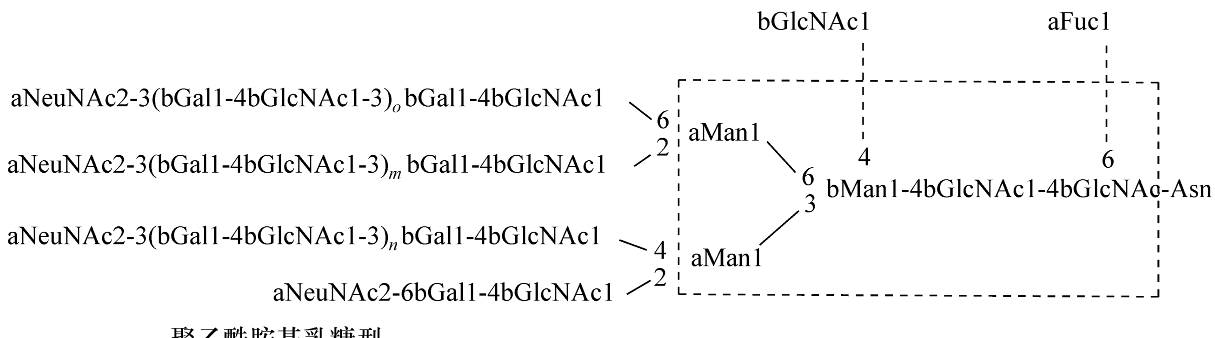
高甘露糖型



复杂型



杂化型



聚乙酰胺基乳糖型

图 7.20　四种类型的 *N*-连接寡糖

NAc 代表 2-乙酰胺基 D-葡萄吡喃糖，Gal 代表 D-半乳吡喃糖，Man 代表 D-甘露吡喃糖，NeuNAc 代表唾液酸，Asn 代表天门冬氨酸）。有一些一般的规律，例如，通常这几种 *N*-连接的寡糖都会具有核心的五糖（图中用虚线框标出），由 3,6-α-连接的甘露三糖和 β-(1→4)-连接的 2-乙酰胺基 D-葡萄吡喃糖双糖组成，三糖和双糖之间以 β-(1→4)-键连接。该五糖的长度为 1.5nm，宽度为 1.2nm，在这个核心五糖[100]的非还原端（6-连接的）的 3,6-位接上 α-(1→2)-连接的甘露双糖，并在非还原端（3-连接的）的甘露糖的 3-位接上 α-(1→2)-连接的甘露三糖是高甘露糖型的寡糖。在核心五糖的非还原端接上五个 α-唾液酸-(2→6)-β-半乳糖-(1→4)-β-乙酰胺基 D-葡萄吡喃糖三糖的链，是复杂型的 *N*-连接寡糖；将这两者结合是杂化型的 *N*-连接寡糖；含有乙酰胺基乳糖长链的寡糖是聚乙酰胺基乳糖型的 *N*-连接的寡糖。也有一些寡糖在核心五糖的部分带有附加的 *N*-乙酰胺基葡萄糖和岩藻糖，这样就得到了很多不同的 *N*-连接寡糖。

对一个纯化的糖蛋白，即使它只有一个糖基化位点，也会是一个混合物，虽然由相同的蛋白链组成，但会带有结构相近的、不同的寡糖链，这叫微不均一性或叫位置不均一性，每一个个别的分子被称为一个糖形[101]。例如，纯化后的卵白蛋白是高甘露糖的糖蛋白，约有 10 种糖形，在卵白蛋白中发现了高甘露糖型的八糖 **7.66**。如所预期的一样，如果蛋白链上有几个糖基化位点，糖形的数目会有巨大的增加。

7.66

对 *O*-连接的糖蛋白的结构，鲜有规则可言，但是 β-D-Gal-(1→3)-α-D-GalNAc-1-*O*-Ser（或 Thr）在一些糖蛋白的连接点发现，但是也存在着很多另外的连接。

在糖生物学领域的研究工作表明，这些复杂分子中的寡糖在生理过程中起着非常重要的作用，因此，为了研究生物化学功能，就需要某种特殊的寡糖，这种需要成为发展新的糖基化方法的动力。糖蛋白中的糖的作用非常重要，在有些场合，寡糖还能

影响到蛋白的物理化学性质。例如，所谓的抗冻糖蛋白 **7.67**，由于其中糖的存在，能将其冰点降至－2℃。在另外一些情况下，寡糖在细胞表面的识别上起着关键作用。例如，它们参与细胞间的识别、细胞间黏附以及细胞接触的抑制；寡糖能够作为细胞表面的抗原，也能作为病毒、蛋白和激素的受体位点；寡糖的结构与功能在病毒感染和癌细胞中会发生变化；不同器官的循环蛋白的催化作用也被寡糖调节。寡糖在分子识别中的作用，当然也涉及糖蛋白，是糖生物学研究中的核心课题。

HO OH HO OH O O HO O HO AcNH O Ala Ala Thr n

7.67

血浆糖蛋白的循环寿命依赖于它们的寡糖的结构[102,103]。例如，当以(2→6)-或(2→3)-连接在半乳糖上的唾液酸被唾液酸酶移除时，能携带铜的血清，就被肝快速地由循环中移除了。在肝中，一个糖蛋白的受体，能与末端为半乳糖的支化的寡糖结合，这个寡糖存在于唾液酸化的血清中，**7.68** 表示了唾液酸化血清中的一个糖形。

7.68

在受伤和感染时发生的发炎反应，导致产生一个特殊的黏结蛋白，被称为 *E*-凝集素，在组织膜上快速出现，*E*-凝集素与白细胞结合，通过这种方式白细胞被补充，以便修复伤处。黏结过程的机制涉及 *E*-凝集素与唾液酸化的 Lewis^{x} 寡糖 **7.69** 的特殊结合。**7.69** 是白细胞表面的一个四糖[104]，同样的，也发现末端的唾液酸基是非常关键的，用唾液酸酶处理过的白细胞就没有结合力了。有时，由于在受伤处有太多的补充的白细胞，正常的组织也能被破坏，如我们所观察到的慢性的炎症，像风湿性关节炎就是这样引起的。此外，唾液酸化的 Lewis^{x} 寡糖也存在于肺癌和肠癌的细胞上，说明这个寡糖与癌的转移有关，因此唾液酸化的 Lewis^{x} 寡糖是潜在的、糖类的抗癌和抗炎药，它可以用来锁住 *E*-凝集素的结合位点，就防止了白细胞与它的结合。

7.69

在糖蛋白中寡糖的合成和构象分析方面，已经做了很多研究[105]。

7.5.2　肽多糖

肽多糖也是糖蛋白，但它们含有很高比例的多糖，多到让人误认为蛋白是其中的杂质，这也使得它们的纯化方法变为移除蛋白，然后将产物视为多糖，它们被看作是糖氨多糖，具有高的分子量，由双糖的重复单元组成，即由一个 2-氨基-2-脱氧糖与一个糖醛酸搭配而成[106,107]，有五种糖氨多糖：硫酸软骨素（chondroitin sulfate）、硫酸皮质素（dermatan sulfate）、硫酸角质素（keratan sulfate）、肝素（heparin）和玻璃酸，前四种都是通过 *O*-糖苷键，通过三糖键合到蛋白上的，如结构式 **7.70** 所示。

7.70

硫酸软骨素可能是身体中最多的糖氨多糖，存在于很多哺乳动物的组织，在软骨中含量很高，在胎盘中它们以非硫酸化的形式存在，它们具有 **7.71** 所示的结构。其中，氨基糖的 O-4、O-6 是硫酸化的，其硫酸化的比例有变化，能含有 100 个重复的单元。硫酸皮质素位于与纤维相连的组织中，比如，皮肤、腱、连接的被膜中，结构上与硫酸软骨素结构相关，但是大部分的硫酸皮质素含有 L-艾杜糖醛酸，而不是原来的 D-葡萄糖醛酸。其重复单元主要是 **7.72**，但是糖醛酸的 O-2 可能硫酸化。

R^1, R^2 = H, SO_3^-

7.71

硫酸软骨素的重复单元

7.72

硫酸皮质素的重复单元

硫酸角质素存在于角膜、胚胎的肝、肺组织中，并以稍微变化的形式存在于骨架组织中，如软骨和骨头中。它的结构奇特之处在于不含酸，而是以 *N*-乙酰基乳糖氨为重复单元(**7.73**)，任何一个糖单元都可能在 O-6 有硫酸酯基。和以前所述的高聚物类似，其连接也是(1→3)-、(1→4)-交替连接，但聚合度约小 10%。

R^1, R^2 = H, SO_3^-

7.73

硫酸角质素的重复单元

肝素是一个有用的抗凝剂，因为它与抗凝酶有特殊的亲和性，因此，它被用于手术后的静脉注射，也用于处理动脉和静脉的凝血。肝素存在于肝和心脏中，但是，临床用肝素的主要来源是肺和肥大细胞。它主要是由 L-糖醛酸双糖的重复单元 **7.74** 构成，但是带有嵌段的聚合物的类似物，其中 α-L-艾杜糖醛酸被 β-D-葡萄糖醛酸所取代，而平均的硫酸酯含量是每个双糖单元含有两个到三个硫酸酯基，但是另外的一个类似物，被称为肝素多糖的硫酸酯，其每个双糖仅含一个硫酸酯基，它们是细胞表面的组分。**7.75** 所示的五糖，是具有抗凝血性质的最小的分子(见图 7.21)，它的一些类似物及衍生物的合成已经被报道[108,109]。

7.74　　　　　　　　　　　　　　7.75

图 7.21　肝素的结构和具有抗凝血性质的五糖

玻璃酸(hyaluronic acid)广泛地分布在哺乳动物的身体中、皮肤中、动脉壁、软骨、眼睛以及脐带上。在低浓度下,它产生黏的水溶液,作为关节的润滑剂,并且能够使其减震,它可以由鸡冠中获得,而生物技术的发展,已经使得能够用细菌发酵的方法得到玻璃酸,以满足各种医学上的应用,如治疗关节的退化[110]。

它是一个不寻常的糖氨的多糖,因为蛋白质与它的连接是通过非共价的方式,在结构上,它是一个双糖单元 β-D-葡萄糖醛酸-(1 →3)-β-D-2-乙酰胺基-2-脱氧-D-葡萄糖-(1 →4)-(**7.76**)的聚合物,分子量很高,有时聚合度能达到 10 000 个重复单元。虽然它不是一个纯的蛋白多糖,但在这里仍把它视为蛋白多糖,因为发现它与其他的蛋白多糖联系很密切,在软骨中,它是作为中性的有机分子存在,因为有几个蛋白多糖的链与它结合是通过非共价键[111]。

7.76　　　　　　　　玻璃酸的重复单元

7.5.3　糖酯[112]

所有糖酯类的化合物都是两亲的,既具有亲水的单糖或寡糖,又具有以糖苷键连接在糖上的疏水非糖体部分,常常是长链的醇、长链的氨、甘油酯、甾醇或萜烯,糖酯中的糖与糖蛋白中的糖类似。

在动物的王国中,主要的糖酯类化合物是糖鞘氨酯,其中单糖或寡糖与一个鞘氨酯的 O-1 键合。例如,**7.77** 是一个碱性鞘氨酯的长链脂肪酸的酰胺,单糖的鞘氨酯在脑中发现,β-D-半乳糖的鞘氨酯是哺乳动物神经系统细胞的主要成员,而一个 β-D-葡萄糖的类似物则主要存在于另外的细胞中,人红细胞的主要的糖酯,含有三糖[α-D-葡萄吡喃糖-(1 →4)-β-D-半乳吡喃糖-(1 →4)-β-D-葡萄糖]作为糖的主要组分,而这个家族的其他成员携带的寡糖是血型决定族的寡糖。由于与糖转移酶相关的不规则性能引起糖酯的不平衡,从而使人得病,在寡糖中含有 *N*-乙

酰基唾液酸的糖酯是人脑的主要组分,又叫做脑糖酯。

7.77　　2*S*,3*R*-鞘氨醇

在植物中,特别是在叶子中,大量地应用糖酯。植物合成这些糖酯是通过 1,2-酯化的甘油,如 **7.78** 的糖基化,糖基化通常是用半乳糖或半乳糖的双糖进行。此外,糖能够键合到甾醇或萜烯上,或通过糖苷键连接,或当甾醇或萜烯上具有羧基时,在 D-葡萄糖的 *O*-6 酯化连接。也已经发现复杂的糖酯,如含有通过磷酸酯键与鞘氨酯相连的、糖基化肌醇的糖酯。

7.78

一些细菌产生半乳糖二唾液酸甘油,这些在植物中能发现,但是另外一些细菌就产生不同结构的糖酯。例如,真菌(mycobacteria)的索因子(cord factor)是 α,α-海藻糖的 6,6′-二酯,而肺结核菌化合物含有 88 个碳原子的酸,带有少量的羟基和甲氧基。通常,一些细菌的糖酯是糖基化的、带有长链醚的甘油,例如,带有长链 $C_{20}H_{37}$,而不是酯。另外,寡糖能够连到肌醇上,然后,通过磷酸酯键连到二酰基的甘油上。

革兰氏阴性菌的脂 A 是全酰化的 β-(1→6)-连接的 2-氨基-2-脱氧-D-葡萄糖双糖的衍生物,在 O-1 和 O-4′带有磷酸酯基。

7.6　其他的糖苷

单糖在自然界中除了与其他糖、与蛋白和脂结合外,还能与很多的另外的化合物通过糖苷键结合。虽然糖在产物的生物学和生物化学中所起的作用是重要的,但是,它们的共同特征是具有一个亲水的因子,这赋予糖酯水溶性及选择性的极性,在一般的情况下,糖酯具有两亲性,但是,在糖和另外的物质作用时,常常是疏水性起作用。

在这部分,主要是谈含有 *O*-连接的天然化合物,但同时也涉及 *S*-连接和 *N*-连

接的化合物,后者就包括核苷。另外,还谈及了所谓的 *C*-糖苷,这些题目都很重要,下面只能画龙点睛地论述。

7.6.1 天然的 *O*-糖苷[113]

天然的 *O*-糖苷类化合物存在于植物、动物及微生物中,特别是在植物和微生物中的糖苷,提供了非常多的结构不同的糖和非糖体的例证。

7.6.1.1 植物的 *O*-糖苷

植物中存在着大量的 *O*-糖苷,例如,与黄酮结合的糖苷广泛分布,而另外一些则具有其他的特殊结构。D-葡萄糖、D-甘露糖、D-半乳糖、L-鼠李糖、L-阿拉伯糖、D-木糖、D-岩藻糖、L-岩藻糖以及六碳的糖醛酸是分布最广的,常以杂聚糖的形式存在,但是支化的糖(3-*C*-羟甲基-D-甘油-丁糖)、D-阿罗糖,以及很多脱氧的、二脱氧的六碳糖,有的还携带有甲基,也常在植物中发现,后面所述的这类糖常有俗名,如加拿大毒糖(D-cymarose,2,6-二-脱氧-3-*O*-甲基-D-核-己糖)、洋地黄毒糖(D-digitoxose,2,6-二-脱氧-D-核-己糖)、夹竹桃糖(L-oleandrose,2,6-二-脱氧-3-*O*-甲基-L-阿拉伯己糖)以及黄夹竹桃糖(D-thevetose,6-脱氧-4-*O*-甲基-D-葡萄糖)等。

加拿大毒糖　　洋地黄毒糖　　夹竹桃糖　　黄夹竹桃糖

在相对简单的化合物中,醛糖醇和糖醇的糖基化的衍生物以及酚的糖苷如熊果苷(arbutin,**7.79**)是较好的例子。酚的糖苷存在于一些植物的叶子中,用酶解时生成醌。这个化合物的强的还原性,使其在生物化学上有重要性。酶解化合物苦杏仁苷(amygdalin,**7.80**)时,有氢氰酸产生,这一类的化合物属于能产生氰基的糖苷,它们存在于杏和桃核中。利马豆、高粱及苦杏仁苷在水解时,产生龙胆双糖及氰基苯甲醇,因为后者是苯甲醛的氰醇,氢氰酸就能自动地释放出来。苦杏仁苷已经作为治疗癌症的药物。

7.79　　**7.80**

心脏的糖苷代表了更复杂的糖苷，最著名的是洋地黄毒苷（digitoxin），它是一个三糖的苷，三糖由三个洋地黄糖结合在一起，作为甾醇类化合物 **7.81** 中的糖基 R。这些糖苷之所以被称为心脏的糖苷，就是因为它们能用于治疗心肌的病。一组与此相关的化合物，也在另外的来源中被发现，被称为糖皂苷，常由复杂的寡糖与皂角配质结合而成，如 **7.82**，这组化合物的成员包括毛地黄皂苷，它对鱼是有毒的，被选择性的用为毒物。自然界中同样存在以萜烯和甾醇为基础的化合物，和 **7.82** 很相近，由植物得到的糖苷还有糖基化的黄酮以及相关的化合物，羟基吲哚胡萝卜素的糖苷，以及其他的糖苷。在酶解时，一些这样的化合物释放出具有生物功能的配糖体，它们原来在植物中是以糖苷的形式储存或输送。

7.81　　**7.82**

7.6.1.2　动物的 *O*-糖苷

在动物中，糖苷在增加外来的和内部的化合物的溶解方面起着主要的作用，正是这个过程，使糖基化成为去毒过程的关键步骤。例如，天然的甾醇能与葡萄糖或 2-乙酰胺基-2-脱氧葡萄糖结合，通过尿排除体外。胆红素-血红素分解的产物，也是作为含有两个 D-葡萄糖醛酸的糖苷衍生物，由胆汁中排除。确实，糖醛酸是在这类化合物中的主要的糖，并且在使动物能摆脱很多外来的物质的过程中起关键作用。这些外来的物质可以是很不相关的物质，例如，从三氯乙醇到吗啡，当这些化合物没有羟基时，在糖基化前可能被酶促羟基化，羧酸能够通过糖基酯的方式衍生化。在抗炎化合物苯基丁氮酮的情况下，在羰基中间的碳中心，能够被活化到作为亲核试剂参与糖基化反应，得到糖醛酸的碳的糖苷 **7.83**，作为人体中的主要代谢物。与此相反，在狗体内的脱毒反应，主要是先羟基化，接着再进行正常的 *O*-糖基化，结果，由狗血清中清除药的速度，比人血中清除的速度快很多倍。

7.83

一些化合物以它们的糖基化的形式的输送，这涉及癌发生的过程，在一些芳香氨如联苯氨及软外壳癌之间的联系，就与糖基化的衍生物在软外壳中的维持时间有关。

7.6.1.3　微生物的 *O*-糖苷[114]

微生物来源的糖苷是特别重要的，因为大量的这些糖苷具有抗生素的活性，很多重要的药物属于这类化合物。通常，链霉菌是抗生素的来源，它们有带后缀“mycin”的俗名，而从其他来源得到的抗生素有“micin”的俗名。

抗生素糖苷的主要特点是其结构的多变性，不仅是非糖体部分变化大，而且糖的部分变化也大。很多抗生素的糖苷有支链、烷基氨、二氨基以及其他的混合物，除了微生物的糖产物外，没有发现不寻常的构型。大多数的抗生素的糖苷由抗生素物质中获得，它们的发现主要是在 20 世纪 60 年代和 20 世纪 70 年代，由于对它们的需要，刺激了单糖合成化学的发展。

有几个例子能阐明糖苷类抗生素生物功能的广泛，以及它们化学结构的多样性。例如，赤霉素是一组属于大环类的化合物，它们有一个大环内酯作为非糖体，能够在核糖酶的水平上抑制蛋白质的合成，已经被广泛的用于防止肺炎菌、链霉菌以及真菌的感染。赤霉素 A(erythromycin)具有 **7.84** 的结构，带有氨基糖以及支链的糖作为单糖的组分。最著名的一个抗生素⁻链霉素(streptomycin，**7.85**)，用于治疗肺结核，同时能通过与细菌核糖体的结合来干扰蛋白的生物合成。在结构上它仍然属于抗生素的氨基糖苷家族，它含有的氨基糖与氨基环醇相关，此时，它的二氨基环醇的链霉胍与唯一的支链的甲酰基戊糖 L-链霉糖相连，然后与非常不寻常的 2-脱氧-2-甲氨基-L-葡萄糖相连。这个家族的其他成员还有类链霉素、卡那霉素等。

7.84　　**7.85**

四环素显示很好的抗革兰氏阳性菌的活性,但是,化学上它们作为抗癌的化合物则更有价值,这是由于它们与 DNA 作用用插入的方式,抑制了 RNA 的合成。道诺霉素(daunomycin,**7.86**)及阿地里霉素(adrimycin,**7.87**),含有 L-道诺氨,是用于处理白血病和软组织的癌,但是这个家族的一些化合物含有三糖的组分,对心脏的毒性小,能够处理固体的瘤。

7.86　　**7.87**

7.6.2　*N*-糖苷

N-糖苷类的化合物是糖基氨,在生物化学及生物学上有很重要的作用。例如,以前已经提到过,在糖蛋白中糖和蛋白的关键连接,是通过 2-乙酰胺基-2-脱氧-D-葡萄糖与 L-天门冬氨酸的酰胺基相连。一些 *N*-糖苷在自然界中是作为微生物的代谢物。链赤素 F(streptothricin)对革兰氏阴性菌和阳性菌都有效,是一个含 2-乙酰胺基-2-脱氧-D-古洛糖的 **7.88**,是由稀有的 2-氨基-2-脱氧的 D-古洛糖得到的。

7.88

7.6.2.1　核苷[115,116]

核苷类糖基氨在自然界中非常重要,它们由 D-核糖或 2-脱氧-D-核糖组成,糖连到卟啉或嘧啶碱基上,这是核苷及核酸中的关键化合物,另外,很多天然的抗生素以及合成的药物都属于核苷类的化合物。

核糖核酸(RNA)的选择性的水解或酶解,主要产生腺苷(adenosin,**7.89**)、鸟

苷(guanosin,**7.91**)、胞嘧啶核苷(cytidine,**7.93**)、脲苷(uridine,**7.95**)以及胸腺苷(thymidine,**7.96**),而在脱氧核糖核酸(DNA)中,脱氧腺苷(deoxyadenosin,**7.90**)、脱氧鸟苷(deoxyguanosin,**7.92**)、脱氧胞嘧啶核苷(deoxycytidine,**7.94**)是主要组成脱氧核糖核酸的核苷,所有这些化合物都是由 β-D-核呋喃糖或 2-脱氧的 β-D-核呋喃糖连到卟啉的 N-9 或嘧啶的 N-3 上,见图 7.22。

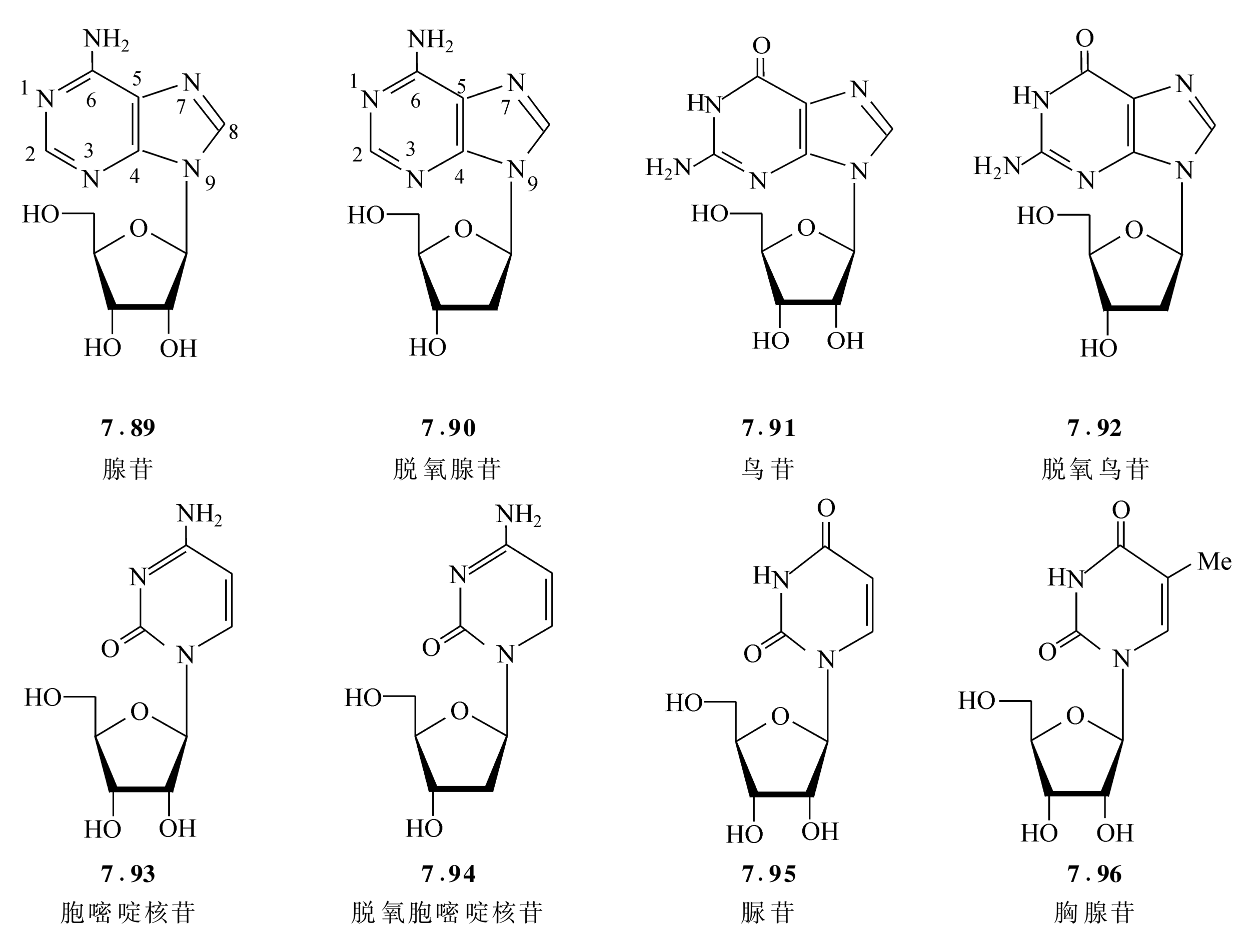


图 7.22 各种核糖苷和脱氧核糖苷

著名的 DNA 的双螺旋结构和功能,是由核苷中特殊的碱基对腺嘌呤-胸腺嘧啶 **7.97**,以及鸟嘌呤-胞嘧啶 **7.98** 决定的,见图 7.23。

7.97 **7.98**

图 7.23 特殊的碱基对

核酸中仍然含有少量的其他的核苷。例如，DNA 含有少量的 5-甲基-2′-脱氧胞嘧啶核苷 **7.99**，RNA 含有多于 50 个的核苷组分，其中很多是主要组分的甲基化的衍生物，但是，最重要的是 *C*-连接的类脲苷的类似物。

5-甲基脱氧胞嘧啶核苷

7.99

除了存在于核酸中外，核苷还以很多变化的形式存在，主要是作为微生物的代谢物，这些化合物中很多具有抗生素或其他的生物活性，其结构也多种多样。**7.100**～**7.104** 表示出了一些活性化合物的结构。

7.100 oxetanocin　**7.101** cortycepin　**7.102** aristeromycin　**7.103** nucleocidin　**7.104** tubercidin

由于核苷参与很多最基本的生理过程，其合成的类似物经常显示潜在的生物活性，很多具有重要的药物价值[117]，其中 **7.105** 具有抗白血病的活性，**7.106** 具有抗疱疹的活性，而 AZT **7.107** 和 D4T **7.108** [118]是抗艾滋病的药物。

7.105 Ara-C　**7.106** acyclovir　**7.107** AZT　**7.108** D4T

7.6.2.2　核苷酸与核酸[119]

核苷酸是核苷的磷酸酯,核苷酸是核酸 **7.109** 的组成单元,能通过碱解或酶解核糖核酸得到,或通过酶解脱氧核糖核酸得到。核苷酸也能由适当保护的核苷出发,通过合成的方法得到。核糖核酸的碱水解给出 2′-和 3′-核苷的磷酸酯,而用蛇毒二酯酶及脱氧核糖核酸酶对 DNA **7.110** 进行酶解,得到 5′-磷酸酯,图 7.24 给出了核糖核酸 RNA 及脱氧核糖核酸 DNA 的结构。

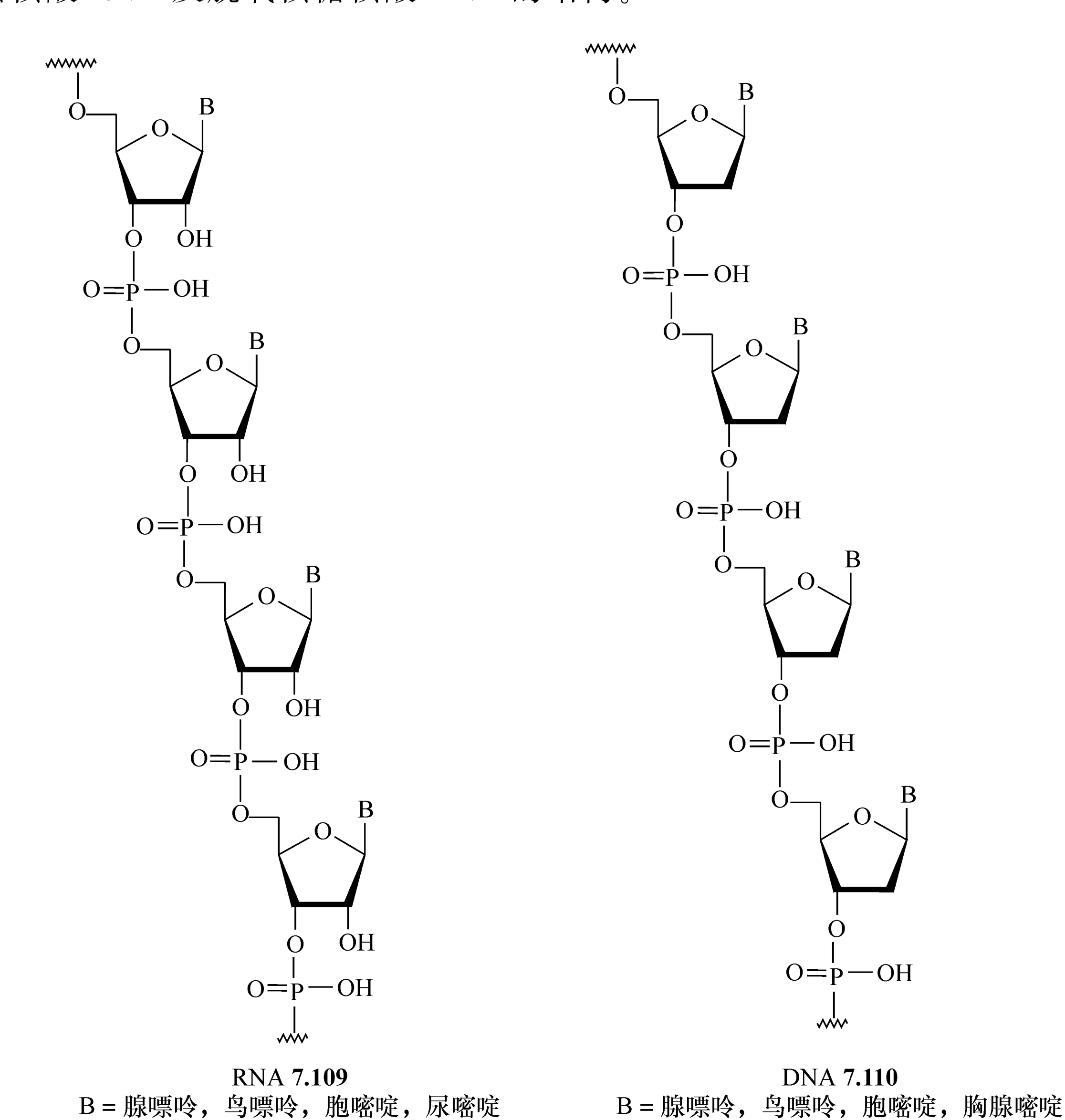


图 7.24　RNA 与 DNA

核苷酸除了作为核酸组分外,在生物化学中还有其他重要的作用,一些最重要的核苷酸是腺苷 5′-三磷酸酯(ATP),尼古丁酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)以及脲苷二磷酸酯葡萄糖(UPTG)。

RNA 和 DNA 在飞速发展的分子生物学中占有中心的地位, RNA 控制着细

胞蛋白质的合成,而 DNA 控制着母体和子女之间的基因信息的转移。

核糖核酸 **7.109** 是由一系列的核糖核苷组成,它们之间通过在 3′和 5′的磷酸二酯桥相连接,这个聚合物对碱水解很敏感,通过 C-2′离子化羟基的邻基参与作用,能得到环状磷酸酯的中间体 **7.111**,接着给出核苷的 2′-和 3′-磷酸酯,见图 7.25。

图 7.25　核糖核酸(RNA)的碱水解

另外,脱氧核糖核酸的主结构为 **7.110**,对碱是稳定的,在酸性条件下,则更易失掉卟啉。嘌呤与嘧啶在开始时的比例是 1,这就导致了聚合物的双螺旋的模型,并开辟了生物学的最基本的发展。

至此所讨论的尚不能反映这类化合物的相对重要性,仅仅是简单地提及核糖及 2-脱氧 D-赤藓-戊糖(即脱氧核糖)在它们分子结构中的中心作用。

7.6.3　*S*-糖苷[120,121]

S-糖苷在天然产物中的存在并不常见,最熟知的化合物是葡萄糖的硫代物,其 80%是一些植物中的芥子油的糖苷[122],在黑芥子种子中发现的 **7.112**,在酶解时给出 D-葡萄糖,而这种酶存在于植物中。但是,用甲醇-甲醇钾处理,得到低产率的 **7.113**[123]。在化合物 **7.114** 的情况下,酶解给出 **7.115**,是一个潜在的抗甲状腺肿的药物,由油菜籽来制备这个化合物,也是油菜籽的一种用途[124](见图 7.26)。

林肯霉素 **7.116** 是硫代糖苷抗生素类的一员,含有 *N*-甲基脯氨酸,通过酰胺键连到 6-氨基-6,8-二脱氧-1-硫-α-D-赤藓-D-半乳-辛吡喃糖硫代烷基苷上[125],它用于抗革兰氏阳性菌和厌氧菌引起的感染。

7.112
黑芥子硫苷酸钾

MeOH, MeOK

7.113

酶

7.114

7.115
goitrin

图 7.26　天然产物中的硫代糖苷

7.116
林肯霉素

7.6.4　*C*-糖苷[126～129]

有一系列糖的衍生物,是通过糖的端基,直接通过碳⁻碳键连接到各种芳香物的片段上,这在植物和微生物中均有发现,这类化合物被称为 *C*-糖苷。在这类结构中,不存在缩醛的功能,它们对酸也是稳定的,有一些是蒽和黄酮的衍生物,首先被发现的是 **7.117** 和 **7.118**,分别存在于芦荟的汁和新西兰的某种树中,虽然它们不能被酸水解为葡萄糖,但它们能被热的三氯化铁水溶液氧化为 D-阿拉伯糖。

7.117
barbaloin

7.118
牡荆葡基黄酮

微生物能提供大量的、不同种类的 C-糖苷，很多具有重要的生物活性[130]，一个例子是 B2 **7.119**，是抗肿瘤的抗生素[131]，另一个是抗肿瘤的化合物 V **7.120**[132]。

7.119　　**7.120**

C-核苷也是一类重要的 *C*-糖苷，由于它们的药理活性，已经成为一组重要的天然化合物，第一个被发现的，是类脲苷（pseudouridine，**7.121**）（1959 年），是作为传递 RNA 的一个少量的糖苷被发现的。其他具有重要生物活性的 *C*-核苷，是由发酵肉汤中分离出的 showdomycin（**7.122**）（抗肿瘤，抗微生物）、formycin（**7.123**）（抗肿瘤）及 pyrozomycin（**7.124**）（抗病毒）。

7.121　　**7.122**　　**7.123**　　**7.124**

具有四氢呋喃或吡喃环的化合物，以及在环上氧附近的两个位点有 *C*-连接取代物，都属于 *C*-糖苷，在很多天然的化合物中存在。另外的天然产物，例如，含有 Papulacandin B（**7.125**）结构单元的抗生素类物质[133]，在糖的端基上有明显的 *C*-取代物，但是由于它们仍然在端基维持着第二个氧原子，最适宜的是将它们视为酮的衍生物，而不是 *C*-糖苷。

7.125

7.7　环　　醇

在环醇中，六羟基环己烷或肌醇是最为人熟知的[134，135]。所有的九种异构体(见图 7.27)，都已经被制备出来，应该注意的是，所有的肌醇，除了 chiro-肌醇外，都是内消旋的，没有旋光活性，由于它们与吡喃糖有明显的类似性，因此只做简单的讨论。

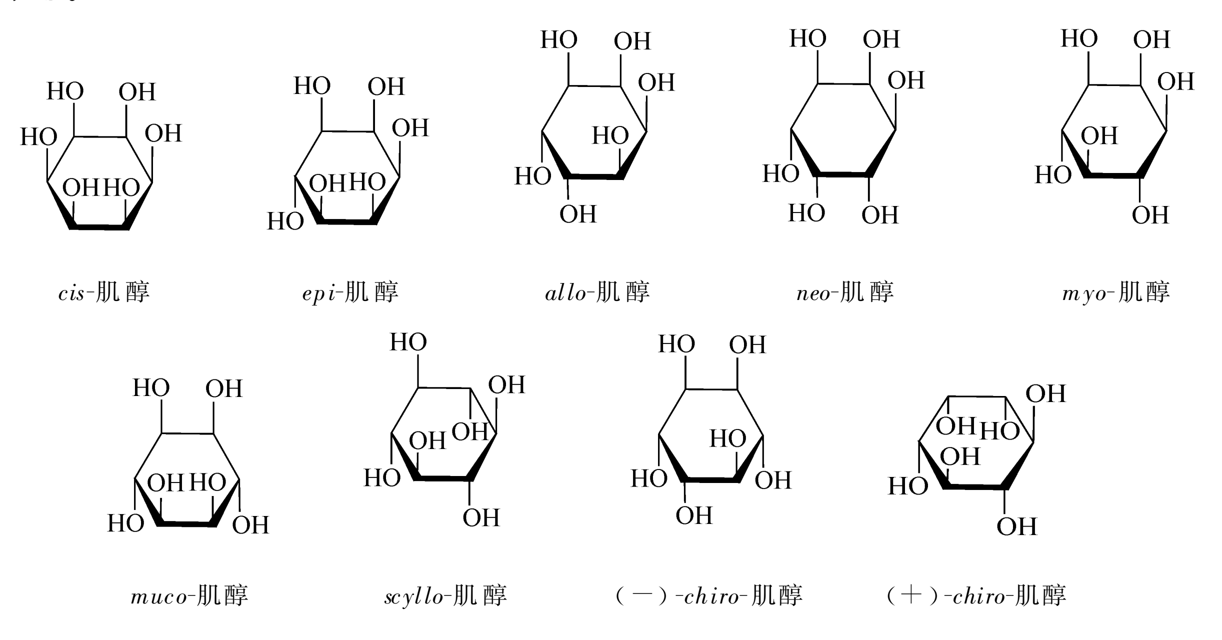


图 7.27　肌醇九种异构体的结构

myo-常作为肌醇的代表，以游离的状态或衍生物的状态，特别是磷酸酯，广泛的存在于自然界中。商业上，它是由玉米浸渍液获得。*scyllo*-肌醇在植物中以单甲基酯的形式被发现，两个 *chiro*-肌醇也存在于植物中。但是，另外的肌醇则必须用合成方法制备，如由 **7.126** 或 **7.127** 通过 S_N2 的取代反应制备，见图 7.28。

DMF, H_2O, △, MeO^-　　HF; H_2O

7.126　　**7.127**

图 7.28　通过异构化制备肌醇

或通过不饱和化合物的氧化、还原反应。通常是做可能化合物的异构化，但是有些成员也能由氢化的六羟基苯 **7.128** 和四羟基苯醌 **7.129** 的产品通过色谱分离获得，用这些还原的方法，*myo*-肌醇经常是主要的产物，如下反应式所示

7.128　　　7.129

肌醇类化合物还能由单糖通过特殊的反应路线得到,也能由环己-3,5-二烯-1,2-二醇 **7.130** 制备,此二醇是微生物氧化苯的产物,用选择性地羟基化过程能够得到几种肌醇[136]。

7.130

与肌醇有关的重要化合物是肌糖类衍生物,它们是由 D-葡萄糖进行肌醇的生物合成的中间体,如存在于植物中的五羟基环己烷和 3,4,5,6-四羟基环己烯,和肌醇中的一个或两个羟基被氨基取代的产物——肌氨。肌氨是氨基糖苷抗生素的重要组成部分。

与肌醇紧密相关的是 *C*-糖,也称为类(pseudo)糖[137],其中用次甲基取代了环上氧原子。例如,α-D-半乳吡喃糖的类似物 **7.131**,已经在链霉菌发酵肉汤中发现,且它有抑制 Klebsiella 细菌的活性。类似物 **7.132** 和 **7.133** 分别是抗生素 validamycin B 和 acarbose 的关键的 *N*-连接的组分,acarbose 是潜在的 α-D-葡萄糖苷酶的抑制剂,具有环醇的结构。

7.131　　7.132　　7.133

有几个肌醇甲基化的衍生物,*O*-甲基化的如 **7.134** 和 **7.135**,也有 *C*-甲基化的如 **7.136**,都在自然界中存在,就像肌醇也能被糖基化一样。

7.134
D-(+)-pinitol

7.135
L-(−)-quebrachitol

7.136
(−)-laminitol

myo-肌醇的磷酸酯有非常重要的生物活性，特别是 D-*myo*-肌醇的 1，4，5-三磷酸酯 **7.137**，它在细胞中是第二信使，能促使钙离子从储存它的位置释放，1，4，5-三磷酸酯与单磷酸酯、双磷酸酯、四磷酸酯共同存在，对它重要性的认识推动了生物化学以及合成化学的发展[138，139]，*myo*-肌醇的六磷酸酯又叫植酸，存在于植物和土壤中。

7.137

模拟 D-葡萄糖到肌醇的生物转化，可以通过 C-6 形成碳阴离子然后攻击 C-1，来生成肌醇。*scyllo*-肌醇氨 **7.140** 和异构体能够通过还原 **7.139** 得到，而 **7.139** 是温和的碱与6-脱氧-6-硝基-D-葡萄糖或与 6-脱氧-6-硝基-L-艾杜糖 **7.138** 反应的初始产物。用亚硝酸与肌醇氨 **7.140** 的五乙酰酯 **7.141** 反应，接着脱掉乙酰基，就给出 *myo*-肌醇，这也是第一次用化学方法合成这类化合物[140]，见图 7.29。

7.138　**7.139**　**7.140** *scyllo*-inosamine

7.141　HNO_2; 脱乙酰基　*myo*-inositol

图 7.29　由 6-硝基-D-葡萄糖合成肌醇

多羟基的环戊烷就其重要性而言，无法与肌醇相比，但是，也发现了很多相应的化合物，如两个核苷的类似物 **7.102** 和 **7.143** 分别含有 *C*-β-D-核呋喃糖和其脱氢的类似物。

7.142
aristeromycin

7.143
neplanocin A

7.144
mannostatin A

有几个天然的产物含有多功能化的环戊烷，例如，化合物 **7.144** 被发现具有抑制糖苷酶的活性[141]。

参 考 文 献

1 Sharp J K, Valent B, Albersheim P. J. Biol. Chem., 1984, 259:11312

2 Ning J, Kong F, Lin B, Lei H. J. Agr. Food Chem., 2003, 51:987

3 Ning J, Zhang W, Yi Y, Yang G, Wu Z, Yi J, Kong F. Bioorg. Med. Chem., 2003, 11:2193

4 Chen L, Kong F. Carbohydr. Res., 2002, 337:1373

5 Iozzo R V, Ann. Rev. Biochem., 1998, 67:609

6 Kanie O, Hindsgaul O. Curr. Opin. Struct. Biol. 1992, 2:674

7 Li A, Kong F. Bioorg. Med. Chem., 2005, 13:539

8 Almeida C, Branyik T, Moradas-Fereira P, Teixeira J. J. Biosci. Bioeng.; 2003, 96:513

9 Watkins W M. Adv. Hum. Genet., 1980, 10:1

10 Vadamme E J. J. Chem. Technol. Biotechnol., 1999, 74:479

11 Joshi H, Kapoor V P. Carbohydr. Res., 2003, 338:1907

12 Hannuksela T, Herve du Penhoat C. Carbohydr. Res., 2004, 339:301

13 Tojo M, Shibata N, Kobayashi M, Mikami T, Suzuki M, Suzuki S. Clin. Chem., 1988, 34:539

14 Zhang J, Ma Z, Kong F. Carbohydr. Res., 2003, 338:1711

15 Zhang Z, Yu G, Guan H, Zhao X, Du Y, Jiang X. Carbohydr. Res., 2004, 339:1475

16 Zhang J, Kong F. Tetrahedron, 2003, 59:1429

17 Gonda R, Tomada M, Shimazu N, Yamada H. Carbohydr. Res., 1990, 198:323

18 Lugowski C, Romanowska E. Carbohydr. Res., 1983, 118:173

19 Rock P. Biochem., 1990, 29:8484

20 Kwon O, Danishefsky S J. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120:12474

21 Zhang P, Zhang Q, Whistler R L. Cereal Chem., 2003, 80:252

22 Egert D, Beuscher N. Planta Med. 1992, 58:163

23 Bogusiak J. Polish J. Chem., 2002, 76:1

24 Chen L, Kong F. Carbohydr. Res., 2002, 337:2335

25 Lemieux R U, Huber G. J. Am. Chem. Soc., 1956, 78:4117

26 Lemieux R U, Bauer H F. Can. J. Chem., 1954, 32:340

27 Wang W. Kong F. Tetrahedron Lett., 1999, 40:1360
28 Birch G G. Adv. Carbohydr. Chem., 1963, 18:201
29 Backman I, Erbing B, Kenne L. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1988, 889
30 Pigman W, Horton D. The Carbohydrates, Vol. IIA. New York: Academic Press, 1970,69
31 Aldington S, Fry S C. Adv. Bot. Res., 1992, 19:1
32 Albersheim P, Darvill A, Augur C. Acc. Chem. Res., 1992, 25:77
33 Lerouge P. Glycobiology, 1994, 4:127
34 Nicolaou K C. Backman I. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114:8701
35 Wang L, Hui Y. Tetrahedron Lett., 1993, 34:7763
36 Wong C H. Chimia, 1993, 47:127
37 Ekberg B, Andersson L I, Mosbach K. Carbohydr. Res., 1989, 192:111
38 French D. Adv. Carbohydr. Chem., 1957, 12:189
39 Saenger W. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1980, 19:344
40 Breslow R. Chem. Br., 1983, 19:126
41 Komiyama M. Carbohydr. Res., 1989, 192:97
42 Croft A P, Bartsch R A. Tetrahedron, 1983, 39:1417
43 Ashton P R, Ellwood P, Stoddart J F. J. Org. Chem., 1991, 56:7274
44 Takahashi Y, Ogawa T. Carbohydr. Res., 1989, 164:277
45 Mori M, Ito Y, Ogawa T. Carbohydr. Res., 1989, 192:131
46 Collins P M, Ali M H. Tetrahedron Lett., 1990, 31:4517
47 Wu Z, Kong F. Synlett, 2004, 2594
48 Li S, Purdy W C. Chem. Rev., 1992, 92:1457
49 Pagington J S. Chem. Br., 1987, 23:455
50 Lemieux R U. Chem. Soc. Rev., 1978, 7:423
51 Lemieux R U. Chem. Soc. Rev., 1989, 18:347
52 Aspinall G O. The Polysaccharides, Vol. 1. 1982; New York: Academic Press, Vol. 2.1983.287; Vol. 3. 1985
53 Hounsell E F, Wright D J. Carbohydr. Res., 1990, 205:19
54 Bock K, Pedersen C, Pedersen H. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1984, 42:193
55 Kochetkov N K, Chizhov O S, Shashkov A S. Carbohydr. Res., 1984, 133:173
56 Vliegenthart J F G, Dorland L, van Halbeek H. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1983, 41:209
57 Dorland L. Methods Enzymol., 1989, 179:122
58 Lipkind G M, Shashkov A S, Knirel Y A. Carbohydr. Res., 1988, 175:59
59 Dell A. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1987, 45:19
60 Shashkov A S. Methods Biochem. Anal., 1990, 34:91
61 Bock K. Pure Appl. Chem., 1983, 55:605
62 Dell A. Am. Chem. Soc. Symp. Ser., 1990, 430:162
63 Tvaroska I. Pure & Appl. Chem., 1989, 61:1201
64 Lemieux R U, Bock K, Delbaere L T J. Can. J. Chem., 1980, 58:631
65 Thogersen H, Lemieux R U. Can. J. Chem., 1982, 60:44
66 Lichtenthaler F W. Carbohydrates as Organic Raw Materials. Weiheim: VCH, 1990,6

67 Nikrad P V, Beierbeck H, Lemieux R U. Can. J. Chem., 1992, 70:241
68 Paulsen H, Peters T, Sinnwell V. Liebigs Ann. Chem., 1985,489
69 Aspinall G O. The Polysaccharides, Vol. 3. New York: Academic Press, 1985,125
70 Aspinall G O. The Polysaccharides, Vol. 1. New York: Academic Press, 1982,38
71 Prehm P. Carbohydr. Res., 1980, 78:372
72 Liu M, Li J, Kong F. Immunopharmacology, 1998, 40:187
73 Rolf D, Gray G R. J. Am. Chem. Soc., 1982, 104:3539
74 Stankowski J D, Mueller B E, Zeller S G. Carbohydr. Res., 1993, 241:321
75 Casu B. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1985, 43:51
76 Vliegenthart J F G, Dorland L, van Halbeek H. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1983, 41:209
77 Gatti G, Casu B, Perlin A S. Macromolecules, 1979, 12:1001
78 Ragazzi M, Perly B, Sinay P. Carbohydr. Res., 1990, 195:169
79 Jansson P, Lindberg B, Carlo D J. Carbohydr. Res., 1983, 118:157
80 Gorin P A J. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1981, 38:13
81 Peng Q, Perlin A S. Carbohydr. Res., 1987, 160:57
82 Kennedy J F. Carbohydrate Chemistry. Oxford: Oxford University Press, 1988,220
83 Aspinall G O. The Polysaccharides, Vol. 2. New York: Academic Press, 1983,12
84 Aspinall G O. The Polysaccharides, Vol. 3. New York: Academic Press, 1985,210
85 Aspinall G O. The Polysaccharides, Vol. 2. New York: Academic Press, 1983,98
86 Aspinall G O. The Polysaccharides, Vol. 2. New York: Academic Press, 1983,196
87 Kennedy J F. Carbohydrate Chemistry. Oxford: Oxford University Press, 1988,263, 303
88 Aspinall G O. The Polysaccharides, Vol. 3. New York: Academic Press, 1985,284, 338
89 Kennedy J F. Carbohydrate Chemistry. Oxford: Oxford University Press, 1988,245
90 Aspinall G O. The Polysaccharides, Vol. 2. New York: Academic Press, 1983,287
91 Waxman D J. Annu. Rev. Biochem., 1983, 52:825
92 Sinnott M L. Chem. Rev., 1990, 90:1171
93 Sharon N. Complex Carbohydrates. Reading MA: Addison-Wesley, 1975
94 Braun V. Biochem. Biophys. Acta, 1975, 415:335
95 Heide K, Schwick H. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1973, 12:721
96 Schauer R. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1982, 40:131
97 Schauer R. Trends Biochem. Sci., 1985, 357
98 Kunz H, Ruck K. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1993, 32:336
99 Dwek R A. Chem. Rev., 1996, 96:683
100 Kornfeld R, Kornfeld S. Annu. Rev. Biochem., 1985, 54:631
101 Rademacher T W, Parekh R B, Dwek R A. Annu. Rev. Biochem., 1988, 57:785
102 Kobata A. Acc. Chem. Res., 1993, 26:319
103 Parekh R B, Dwek R A. Trends Biochem. Sci., 1977, 76
104 Dwek R A. Sci. Am., 1993, 74
105 Paulsen H. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1990, 29:823
106 Kjellen L, Lindahl U. Annu. Rev. Biochem., 1991, 60:443
107 Hasell J R, Kimura J H, Hascall V C. Annu. Rev. Biochem., 1986, 55:539

108 Petitou M, Lederman, I, Sinay P. Carbohydr. Res., 1987, 167:67
109 van Boeckel C A A, Beetz T, van Aelst S F. Tetrahedron Lett., 1988, 29:803
110 Lederman I. Chem. Br., 1986, 22:703
111 Hascall V C. Sci. Am., 1984, 82
112 Kennedy J F. Carbohydrate Chemistry. Oxford: Oxford University Press, 1988,196
113 Pigman W, Horton D. The Carbohydrates, Vol. IIA. New York: Academic Press, 1970,213
114 Kennedy J F. Carbohydrate Chemistry. Oxford: Oxford University Press, 1988,73
115 Kennedy J F. Carbohydrate Chemistry. Oxford: Oxford University Press, 1988,134
116 Pigman W, Horton D. The Carbohydrates, Vol. IIA. New York: Academic Press, 1970,1
117 Suhadolnik R J. Nucleoside Antibiotics. New York: Wiley-Interscience, 1970
118 McDonald F E, Gleason M M. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118:6648
119 Lewin B, Genes V. RNA and DNA. Oxford: Oxford University Press, 1994
120 Horton D, Hutson D H. Adv. Carbohydr. Chem., 1963, 18:123
121 Pigman W, Horton D. The Carbohydrates, Vol. IB. New York: Academic Press, 1980,799
122 Pigman W, Horton D. The Carbohydrates, Vol. IIA. New York: Academic Press, 1970,230
123 Richardson J F, Benn M H. Can. J. Chem., 1984, 62:1236
124 Rossiter J T, James D C. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1990, 1909
125 Kennedy J F. Carbohydrate Chemistry. Oxford: Oxford University Press, 1988,106
126 Hanessian S, Pernet A G. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1976, 33:111
127 Buchanan J G, Edgar A R, Hewitt B D. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1987, 2371
128 Humber D C, Mulholland K R, Stoodley R J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1990, 283
129 Friesen R W, Sturino C F. J. Org. Chem., 1990, 55:2572
130 Buchanan J G. Prog. Med. Chem., 1985, 22:1
131 Tius M A, Gu X Q, Gomez-Galeno J. J. Am. Chem. Soc., 1990, 112:8188
132 Parker K A, Coburn C A. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113:8516
133 Traxler P, Fritz H, Kichter W J. Helv. Chem. Acta, 1977, 60:578
134 Pigman W, Horton D. The Carbohydrates, Vol. IA. New York: Academic Press, 1972,519
135 Swansen L, Lee M. Biochem. J., 1976, 153:23
136 Friesen R W. Synlett, 1993, 672
137 Suami T, Ogawa T. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1990, 48:22
138 Billington D C. Chem. Soc. Rev., 1989, 18:83
139 Billington D C. The Inositol Phosphates-Chemical Synthesis and Biological Significance. Weinheim: VCH, 1993
140 Baer H H. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1969, 24:67
141 Trost B M, Van Vranken D L. J. Am. Chem. Soc., 1993, 115:444